

THÈSE

présentée

A LA FACULTE DES SCIENCES D'ORSAY
UNIVERSITE DE PARIS

pour obtenir le titre de Docteur de l'université
(mention sciences)

par

Michel Naumberg

Sujet de la thèse:

- a) Etude du mécanisme de la rupture thermique de la liaison cobalt-carbone des [aryl-1 hydroxy-2]éthylcobaloximes.
- b) Synthèse d'analogues de nucléosides.

Soutenue le 9-12-1970 devant la Commission d'Examen

MM. E. LEDERER Président

S. DAVID

P. FREON Examineurs

A. GAUDEMER

T H E S E

présentée

A L A F A C U L T E D E S S C I E N C E S D ' O R S A Y
U N I V E R S I T E D E P A R I S

pour obtenir le titre de Docteur de l'université
(mention sciences)

par

Michel Naumberg

Sujet de la thèse:

- a) Etude du mécanisme de la rupture thermique de la liaison cobalt-carbone des [aryl-1 hydroxy-2]éthylcobaloximes.
- b) Synthèse d'analogues de nucléosides.

Soutenue le 9-12-1970

devant la Commission d'Examen

MM. E. LEDERER

Président

S. DAVID

P. FREON

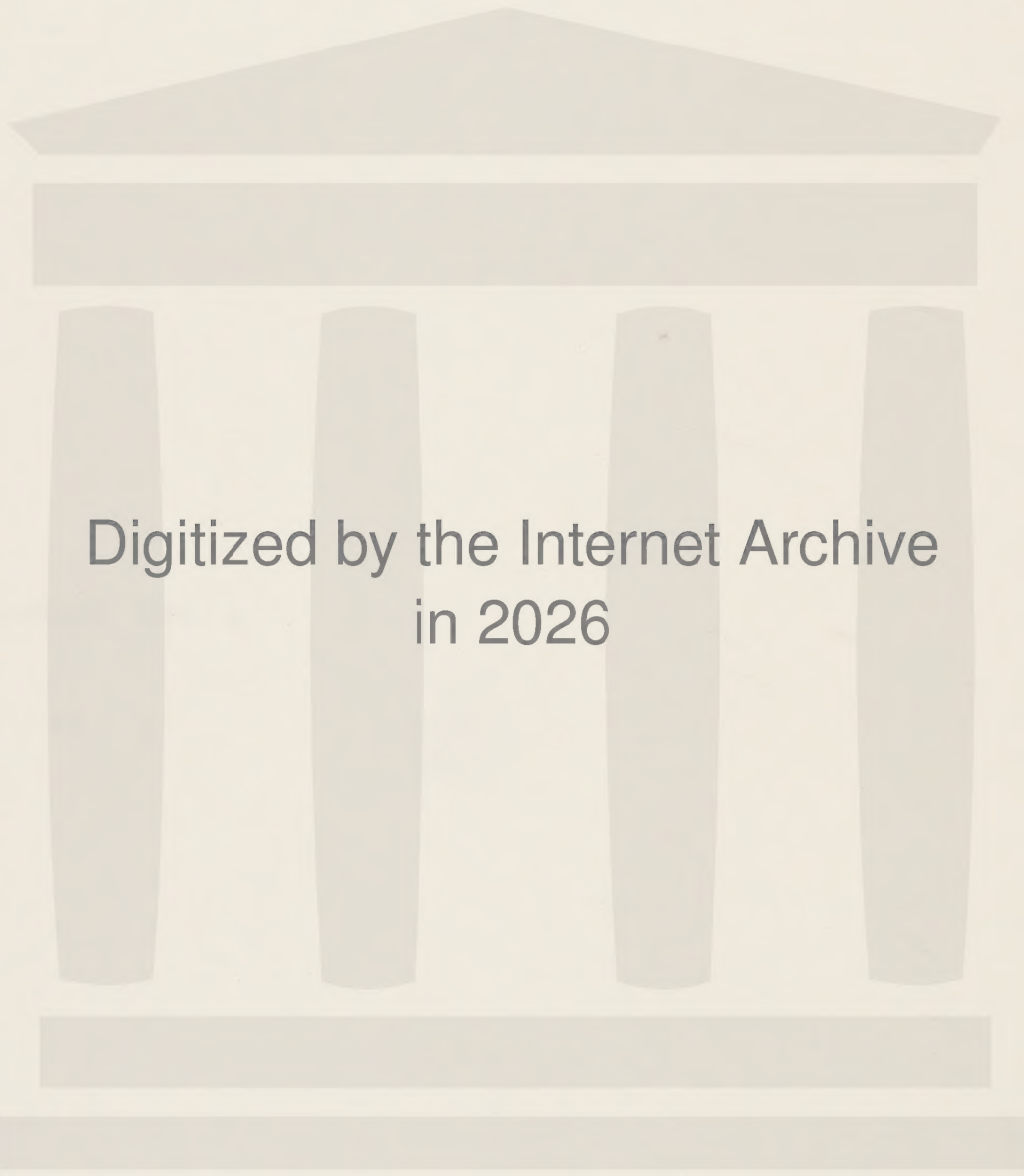
A. GAUDENER

Examineurs



A MES PARENTS

A MA FEMME



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551515_0012

Cette thèse a été effectuée à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette, dirigé par Monsieur le Professeur E. Lederer. Je suis heureux de pouvoir le remercier ici de l'intérêt qu'il a porté à mon travail, de la grande bienveillance qu'il m'a toujours témoignée et pour l'honneur qu'il me fait en acceptant d'être président du jury de cette thèse.

Je tiens également à remercier Messieurs les Professeurs P. Freon et S. David qui ont accepté de faire partie du jury de cette thèse et, particulièrement, Monsieur le Professeur S. David qui a accepté d'en être le rapporteur.

Je suis particulièrement reconnaissant à Monsieur J. Defaye, chargé de recherches au C.N.R.S., qui par ses conseils éclairés et ses critiques judicieuses, m'a permis de réaliser une partie de ce travail.

Il m'est particulièrement agréable d'exprimer ici ma profonde gratitude à Monsieur A. Gaudemer, chargé de recherches au C.N.R.S., qui par son sens critique, son enthousiasme communicatif et son savoir, a permis la réalisation de ce travail. Sa direction a été plus celle d'un ami que celle d'un patron.

Je tiens à remercier tout particulièrement Mmes F. Gaudemer, Nguyen Duong, Bied-Charreton et Mlle Ricroch pour leur amitié et leur esprit d'équipe.

Je remercie également Mme Alais pour la réalisation des spectres de R.M.N., et M. Bérenger pour la réalisation des spectres de masse.

La thèse se compose de deux parties:

a) Etude du mécanisme de la rupture thermique de la liaison cobalt-carbone des [aryl-1 hydroxy-2]éthylcobaloximes.

b) Synthèse d'analogues de nucléosides

1^{ère} Partie

Etude du mécanisme de la rupture thermique de
la liaison cobalt-carbone des [aryl-1 hydroxy-2]
éthylcobaloximes.

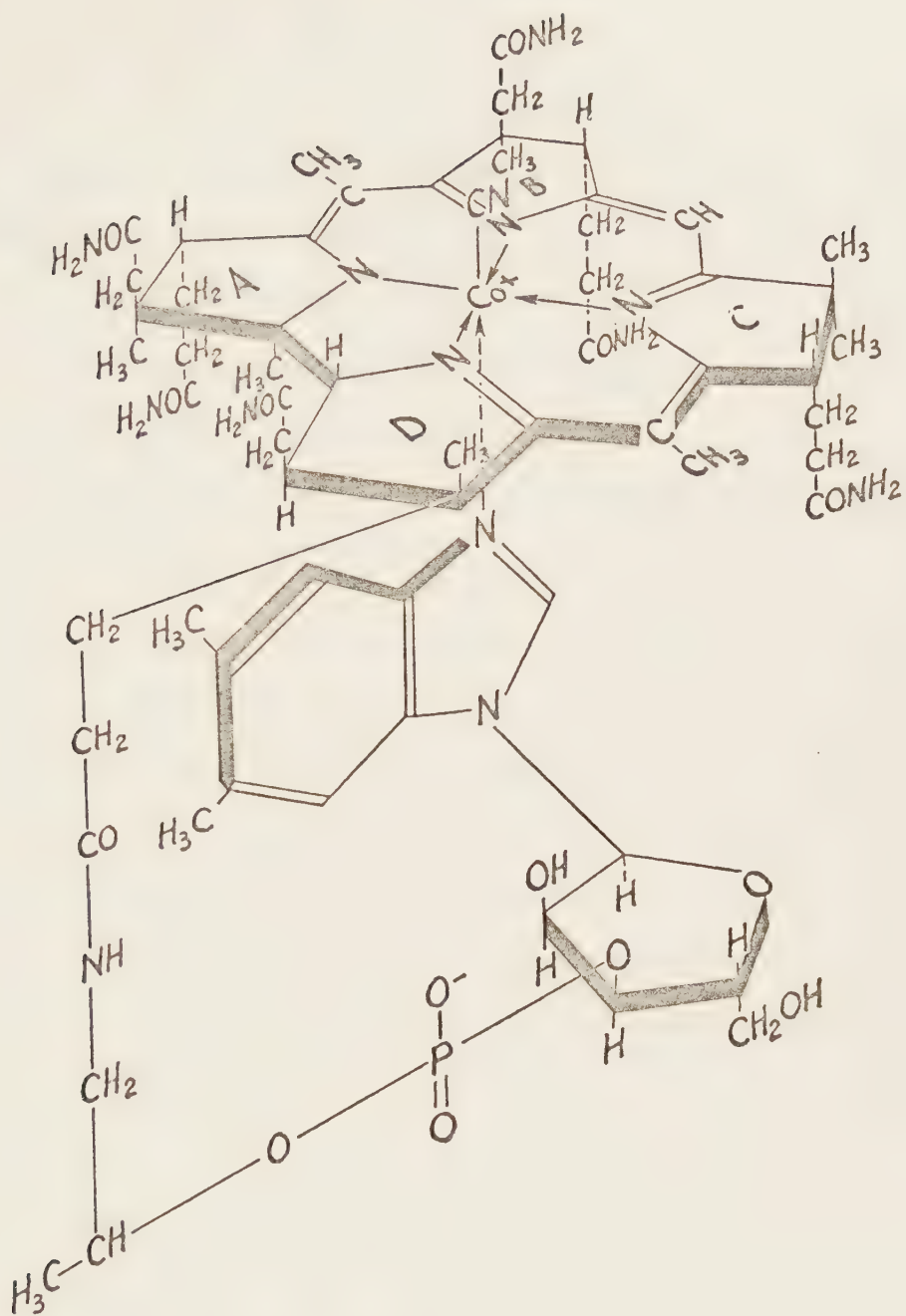
I N T R O D U C T I O N

En 1948, à la suite de recherches sur l'anémie pernicieuse et sur les facteurs permettant de combattre cette maladie, deux groupes distincts de chercheurs isolèrent à quelques semaines d'intervalle un produit pur et cristallin: l'"Antipernicious anemia factor" (A.P.A.F.), qui fut nommé ensuite vitamine B₁₂^{1,2}. Les premières études chimiques révélèrent que la structure de cette vitamine était très complexe et en particulier que cette molécule était en fait un dérivé organométallique du cobalt. Ces études permirent de déterminer la structure de différents fragments de la molécule, mais la structure complète (1) ne put être établie que par l'étude du diagramme de rayons X^{3,4}.

La vitamine B₁₂, encore appelée cyanocobalamine, est un complexe octaédrique du cobalt (III) dans lequel les ligands équatoriaux sont les quatre atomes d'azote du cycle corrine; les deux ligands axiaux sont d'une part un groupement CN et d'autre part le diméthyl-5,6 benzimidazole. Celui-ci forme avec le ribose un nucléotide: le β-ribazole qui est estérifié en 3' par un phosphate. Ce groupement phosphate est lié à une molécule d'amino-1 propanol-2, dont le groupement NH₂ forme une liaison amide avec une chaîne propionyl du cycle corrine.

Par la suite on s'est aperçu que la cyanocobalamine était un artefact et que le groupement cyano était introduit dans la molécule au cours de son isolement.

En 1956 Barker et coll.⁵, en étudiant le métabolisme de l'acide glutamique par des extraits cellulaires de Clostridium tetanomorphum, isolèrent de cette bactérie un dérivé biologiquement actif de la vitamine B₁₂, qui diffère de celle-ci par la nature des deux ligands axiaux.



1

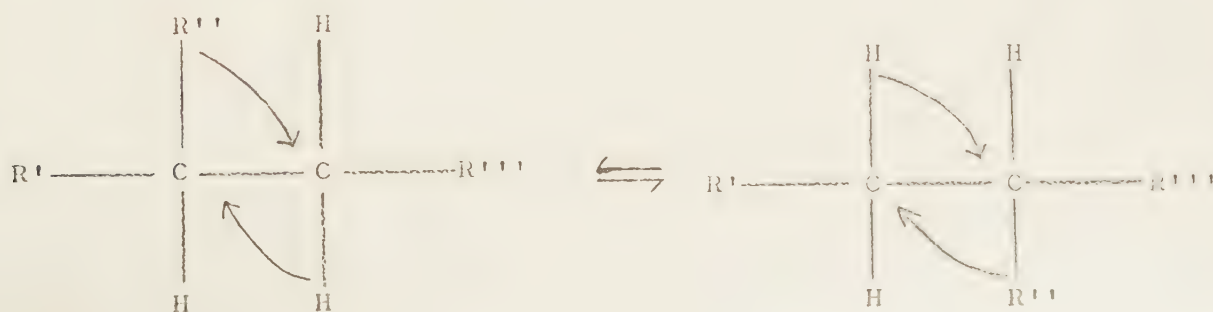
Vitamine B₁₂

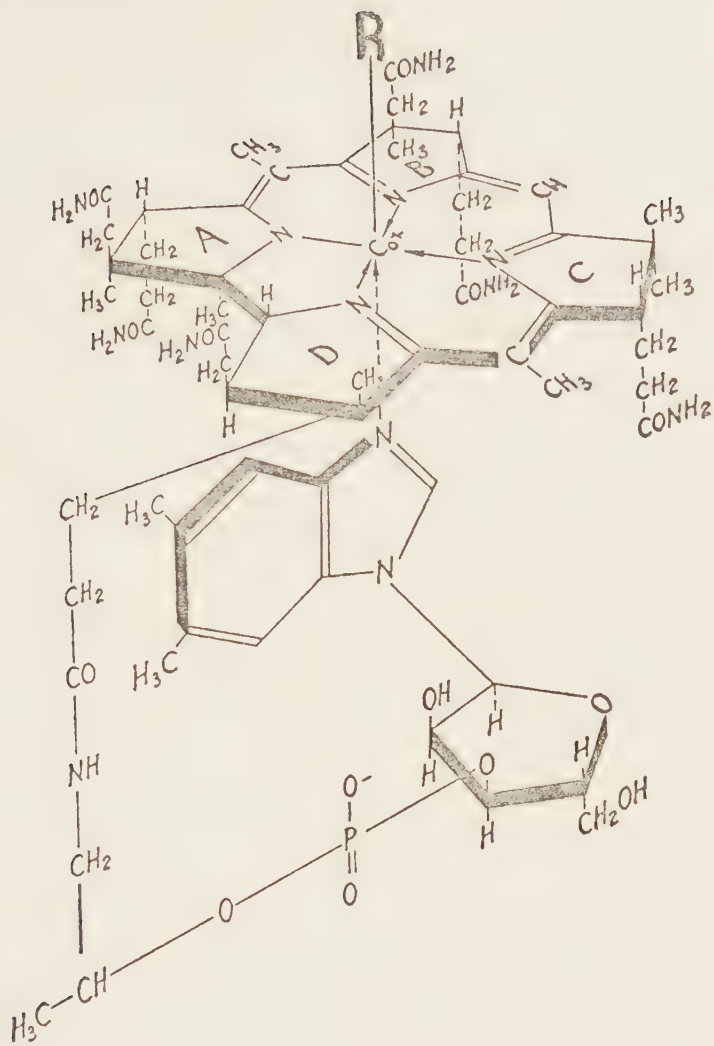
Dans cette forme coenzyme, le groupement cyano et le β -ribazole sont remplacés respectivement par le groupement désoxy-5' adénosyle et par l'adénosine. Par la suite, une autre forme du coenzyme B_{12} (2) contenant le β -ribazole comme nucléotide a été isolée à partir de bactéries et également de foies d'animaux^{6,7,8}. C'est sous cette forme coenzyme que l'on rencontre le plus souvent la vitamine B_{12} dans les micro-organismes et chez les animaux. Notons que seuls les microorganismes peuvent synthétiser cette vitamine.

I. Réactions enzymatiques catalysées par les dérivés de la vitamine B_{12}

Depuis l'isolement des différentes formes actives de la vitamine B_{12} , de nombreux travaux ont été consacrés à l'étude du rôle biochimique de ces substances et ont conduit à la découverte de plusieurs réactions enzymatiques nécessitant la présence d'une forme coenzyme de la vitamine B_{12} . Ces réactions qui ont fait l'objet de revues récentes^{9,10,11} peuvent être classées en deux groupes distincts: celles qui nécessitent la présence de coenzyme B_{12} (2) et les réactions qui sont catalysées par un enzyme possédant comme groupement prosthétique la méthylcobalamine (3). Nous nous contenterons de donner un bref rappel des résultats obtenus, lors de l'étude de ces différentes réactions.

Les réactions enzymatiques catalysées par le coenzyme B_{12} (2) sont pour la plupart des réactions de transfert d'hydrogène, qui peuvent être représentées par le schéma général suivant:

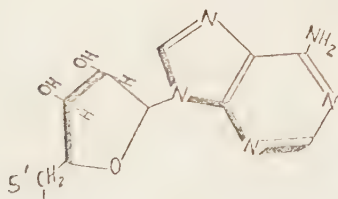




Cobalamines

2

R =



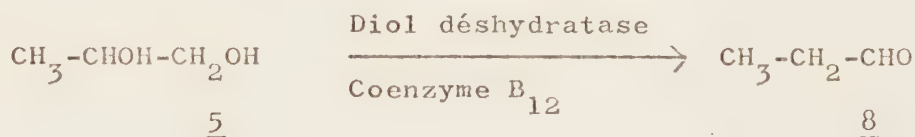
3

R = CH₃

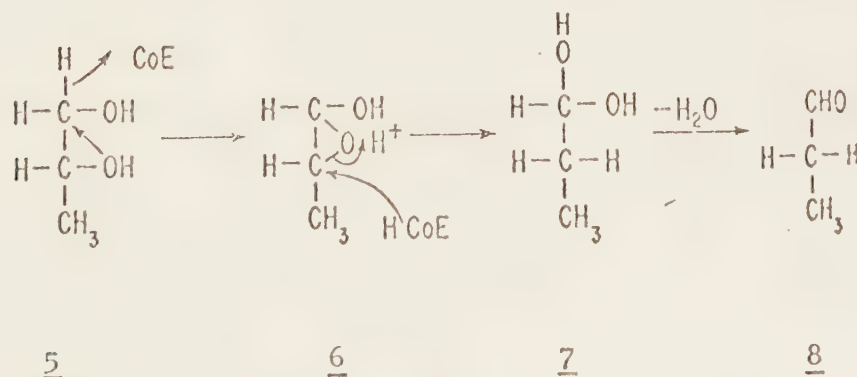
4

R = OH

A ce groupe appartiennent les réactions catalysées par la glutamate mutase, la méthylmalonyl-CoA mutase, l'éthanolamine désaminase, la β -lysine isomérase, la glycérol déshydratase et la diol déshydratase. L'étude de ces différentes réactions suggèrent qu'elles s'effectuent par des mécanismes voisins. En particulier, on a pu montrer au moyen de substrats marqués au deutérium ou au tritium que le transfert d'hydrogène n'était pas un transfert intramoléculaire direct, mais qu'il s'effectuait en deux étapes. Par exemple, dans le cas de la déshydratation du propanediol-1,2 (5) en propionaldéhyde (8):



Abelès et coll.^{12,13} ont montré que l'un des hydrogènes liés au carbone C-1 du diol est transféré successivement de ce carbone à la position C-5' du coenzyme B₁₂, puis sur le carbone C-2 du substrat. Rétey et coll.^{14,15} ont proposé le mécanisme suivant pour cette réaction:



Abelès et coll. ont d'autre part montré qu'au cours de la réaction l'un ou l'autre des hydrogènes en C-5' peut être transféré sur le substrat.

L'équivalence de ces deux hydrogènes n'est possible que si la liaison cobalt-carbone C-5' est rompue au cours de la réaction, avec formation d'un groupement méthyle en C-5'. Le mécanisme est cependant hypothétique et en particulier le mode de rupture de la liaison cobalt-carbone n'est pas connu.

Les réactions enzymatiques du deuxième groupe font intervenir des enzymes possédant comme groupement prosthétique une méthylcobalamine (3) formée par méthylation biochimique de l'aquocobalamine (4). Parmi ces réactions, citons la méthylation de l'homocystéine en méthionine, qui s'effectue par transfert du méthyle de la méthylcobalamine sur l'homocystéine. Au cours de cette réaction, il a été postulé^{16,17} qu'il y avait l'attaque nucléophile du groupement -SH de l'homocystéine sur le groupement méthyle lié au cobalt, avec rupture de la liaison cobalt-carbone.

Bien que les mécanismes de toutes ces réactions n'aient pu être élucidés en détail, il apparaît certain que le rôle catalytique des substances corrinoïdes est associé à la présence d'un groupement alcoyle (désoxy-5' adénosyle ou méthyle) lié au cobalt par une liaison cobalt-carbone. Jusqu'à présent on ne connaît pas de réactions enzymatiques catalysées par un dérivé de la vitamine B₁₂ ne possédant pas de groupement alcoyle lié au cobalt. Au cours de ces réactions, la liaison cobalt-carbone est probablement rompue puis reformée pour redonner selon les cas le coenzyme B₁₂ (2) ou la méthylcobalamine (3).

Les propriétés de la liaison cobalt-carbone des alcoylcobalamines sont encore mal connues et leur étude est rendue difficile par les difficultés de préparation et de caractérisation de ces molécules à poids moléculaire élevé. L'importance biochimique de ces composés a

incité de nombreux chercheurs à préparer des complexes du cobalt, modèles de la vitamine B₁₂, mais possédant une structure simple qui permette une étude plus facile des propriétés et de la réactivité de la liaison cobalt-carbone.

II. Substances modèles des cobalamines

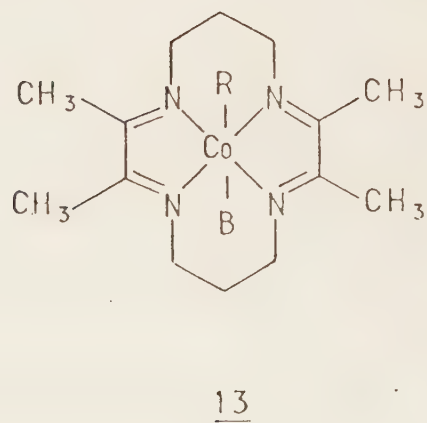
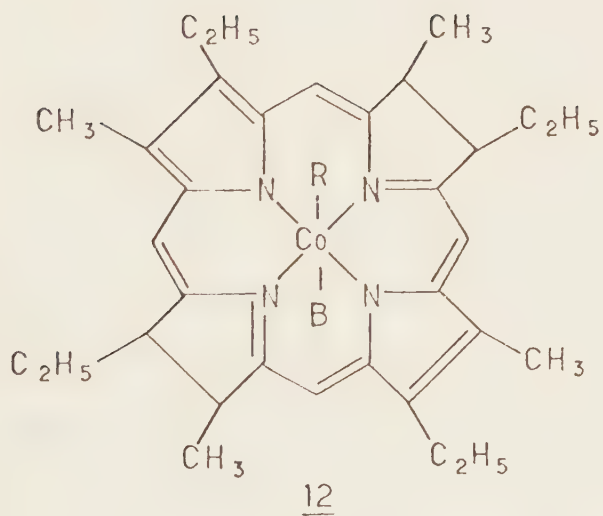
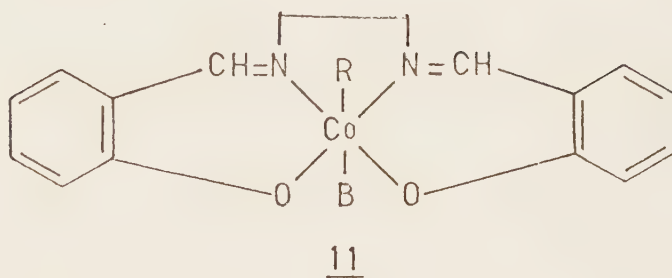
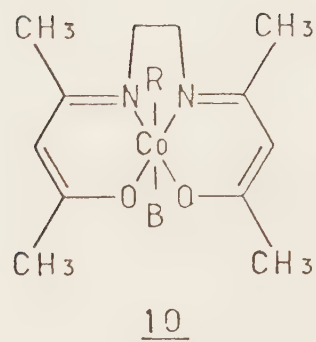
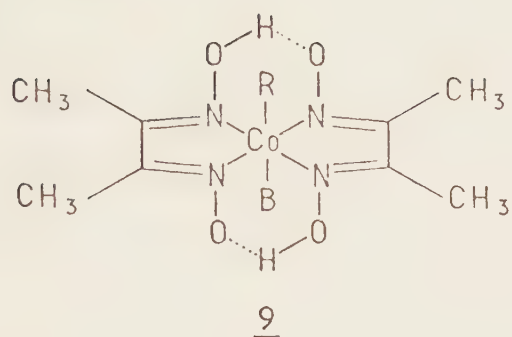
Les premiers complexes du cobalt qui s'apparentaient par leurs propriétés chimiques aux cobalamines, ont été préparés par Schrauzer¹⁸; il s'agit de complexes du cobalt (III) avec la diméthylglyoxime possédant un groupement alcoyle R lié au cobalt. Par analogie avec les cobalamines Schrauzer a appelé ces complexes les cobaloximes (9): ces complexes peuvent être représentés par les formules schématiques suivantes: $RCo(DMG)_2B$ ou $R-\overline{Co}-B$. C'est cette dernière formule que nous utiliserons dans la suite de notre exposé.

Par la suite, d'autres complexes octaédriques du cobalt (III) ayant des propriétés voisines de celles des cobalamines ont été préparés. Citons par exemple les bis(acétylacétone)éthylènediiminato cobalt (III)¹⁹ (10), les bis(salicylaldéhyde)éthylènediiminato cobalt (III)²⁰ (11), les complexes du cobalt (III) avec les porphyrines (12)²¹ et les dérivés du cobalt (III)²² (13).

Mais parmi tous ces complexes les cobaloximes (9) se sont révélées être les meilleurs modèles chimiques des cobalamines. Nous indiquerons brièvement quelques aspects essentiels de la chimie de ces complexes, en insistant plus particulièrement sur les similitudes qu'ils présentent avec les cobalamines.

III. Propriétés comparées des cobalamines et des cobaloximes

En 1907 Tschugaeff²³ décrit la préparation de complexes octaédriques du cobalt (III) et de la diméthylglyoxime: les bis(diméthylglyoximato)



Substances modèles des cobalamines

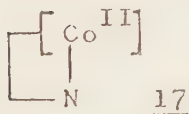
cobalt (III) de formule générale: $X-[Co]-B$ (14), où B est une base telle que la pyridine ou la triphénylphosphine et X un halogénure. Depuis 1963, les complexes du cobalt et de la diméthylglyoxime ont suscité un intérêt considérable de la part des chimistes, grâce aux travaux de Schrauzer¹⁸, qui a mis au point la synthèse de nombreux complexes de ce type et qui a pu montrer que ces dérivés possédaient des propriétés chimiques remarquablement semblables à celles des cobalamines.

a) Complexes du cobalt (II)

Lorsqu'on ajoute à une solution méthanolique d'un sel de cobalt (II) deux équivalents de diméthylglyoxime en présence de deux équivalents de base B, il se forme un complexe paramagnétique de structure:

$B-[Co^{II}]-B$ (15). Si à la solution de cobalt (II) et de diméthylglyoxime, on ajoute seulement un équivalent de base B, on prépare des cobaloximes (II) de formule générale: $B-[Co]-[Co]-B$ (16), qui sont diamagnétiques.

La vitamine B_{12r} (17)



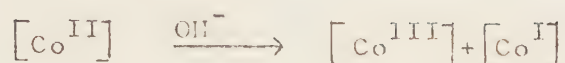
préparée par réduction de la vitamine B₁₂, contient elle aussi un cobalt divalent, mais par suite de l'encombrement stérique, existe sous forme monomère. Les cobaloximes (II) (16) et la vitamine B_{12r} (17) ont en commun les propriétés chimiques suivantes:

- Leur oxydation par l'oxygène conduit aux cobaloximes (III) ou à la vitamine B₁₂;

- Leur réduction, par exemple par NaBH₄, fournit les complexes du cobalt (I) (cobaloximes (I) ou vitamine B_{12s});

- En milieu alcalin, elles se dismutent en complexes du cobalt (I)

et du cobalt (III)

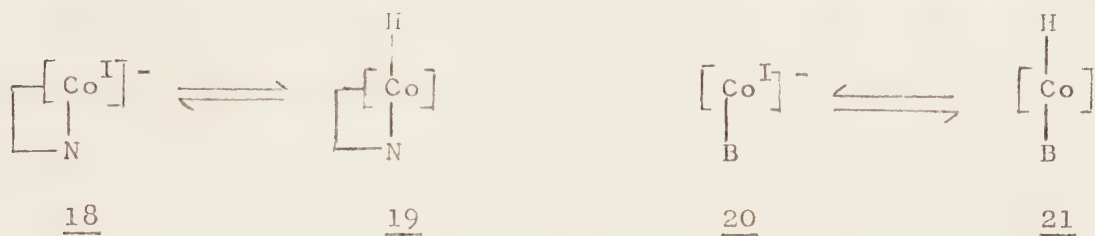


b) Complexes du cobalt (I)

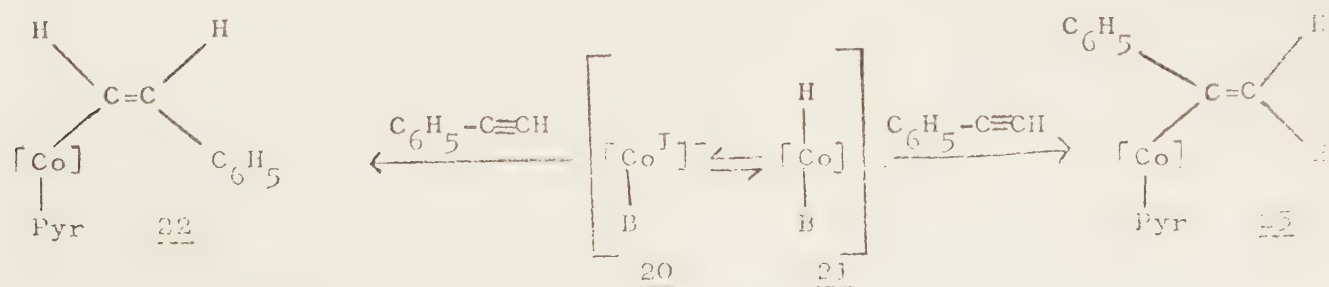
La vitamine B_{12s} et les cobaloximes (I), qui peuvent être préparés par réduction des complexes correspondants du cobalt (II) ou du cobalt (III), présentent également des propriétés très voisines. On peut noter que le potentiel d'oxydo-réduction Co^{III}/Co^I est très proche pour les deux types de complexes²⁸. D'autre part, leurs solutions présentent la même coloration bleu-vert. Ces complexes du cobalt (I) sont extrêmement sensibles à l'oxygène et stables uniquement en milieu alcalin. En milieu acide ils se décomposent pour donner des complexes du cobalt (II) et de l'hydrogène.

La vitamine B_{12s} et les cobaloximes (I) existent probablement en milieu alcalin à l'état d'anions (18) ou (20). Dans le cas des cobaloximes (I) on a d'ailleurs pu isoler les sels de métaux alcalins correspondants. Ces anions, qui sont penta-coordinnés, présentent des propriétés nucléophiles remarquables, attribuées à la présence de l'orbitale dz² occupée et orientée perpendiculairement au plan des ligands équatoriaux. La nucléophilie de ces anions, qui est très voisine, est nettement supérieure à celle de tous les autres nucléophiles connus: la vitamine B_{12s} et les cobaloximes (I) réagissent très facilement avec les dérivés électrophiles (halogénures d'alcoyles, époxydes, composés acétyléniques) pour donner des complexes alcoylés sur le cobalt. Schrauzer et coll.²⁸ ont montré que la réaction des cobaloximes (I) avec les halogénures d'alcoyles était une véritable réaction de substitution nucléophile SN₂.

En milieu faiblement alcalin ou neutre ces anions (18) et (20) doivent être en équilibre avec les hydrures correspondants (19) et (21).



Plusieurs auteurs ont essayé de mettre en évidence ces formes hydrures, mais aucune preuve de leur existence n'a pu être apportée jusqu'à présent ^{24,25}. Toutefois dans le cas des cobaloximes (I) l'existence de cette forme hydrure est suggérée par l'étude de leurs réactions en milieu neutre avec certains composés éthyléniques ou acétyléniques ²⁶. Par exemple la réaction de la (pyridinato)cobaloxime (I) avec le phénylacétylène conduit à deux produits distincts suivant le pH du milieu réactionnel. En milieu alcalin, le produit prépondérant est la β-styryl(pyridinato) cobaloxime cis (22) résultant de l'addition trans de l'anion (20) et d'un proton à la triple liaison; par contre le produit unique de la réaction en milieu neutre est l'α-styryl(pyridinato)cobaloxime (23) ^{26,27}, dont la formation pourrait s'expliquer par l'addition de l'hydrure (21) à la triple liaison.



c) Alcoylcobaloximes et alcoylcobalamines

Ces complexes, comme nous l'avons vu, se préparent par réaction des complexes du cobalt (I) correspondants avec des réactifs électrophiles. Ils peuvent également être obtenus en faisant agir un dérivé de Grignard sur des complexes du cobalt (III) comme la cyanocobalamine (1) ou les cobaloximes (III) $X-[Co]-B$ (14)¹⁸.

L'étude du diagramme de rayons X du coenzyme B_{12}^{δ} et de la carboxyméthyl(pyridinato)cobaloxime (24): $HOOC-CH_2-[Co]-Pyr^{\delta}$ révèle des longueurs de liaisons cobalt-azote et cobalt-carbone pratiquement identiques. En plus de cette similitude structurale les deux types de complexes présentent des propriétés chimiques très voisines. Ces composés sont parmi les dérivés organométalliques les plus stables que l'on connaisse: lorsque le groupement alcoyle ne porte pas de substituants sur le carbone lié au cobalt, la liaison cobalt-carbone n'est rompue qu'à une température supérieure à 200°C^{29,30}.

Lorsque le carbone en α du cobalt porte un ou plusieurs substituants, la stabilité du produit est diminuée. Ces complexes font preuve également d'une résistance remarquable vis-à-vis des acides non-oxidants et des bases. A cause du rôle biochimique important que semble jouer la liaison cobalt-carbone du coenzyme B_{12} (2) et de la méthylcobalamine (3), les travaux qui ont été consacrés aux alcoylcobalamines et aux composés modèles ont porté principalement sur l'étude de la rupture thermique, photochimique ou chimique de cette liaison. Ces travaux que nous allons résumer brièvement n'ont pas pour l'instant permis de préciser le mécanisme de ces réactions.

1) Thermolyse des alcoylcobalamines et des alcoylcobaloximes^{29,30}

La thermolyse de ces complexes fournit comme produits prépondérants

des oléfines, accompagnées d'une faible quantité de carbures saturés. Selon Schrauzer et coll. la première étape de la pyrolyse serait la formation de complexes du cobalt (II) (vitamine B_{12_r} ou cobaloxime (II)) et de radicaux alcoyles, ces derniers se transforment en oléfines ou paraffines par perte d'hydrogène, dismutation ou dimérisation.

2) Photolyse des alcoylcobalamines et alcoylcobaloximes³⁰

Lorsque cette photolyse est effectuée en l'absence d'oxygène, on observe la formation prépondérante de composés éthyléniques, sauf dans le cas des méthylcobalamines et méthylcobaloximes dont la photolyse fournit un mélange de méthane et d'éthane. Les oléfines proviendraient, comme dans le cas de la thermolyse, de la dismutation ou de la dés-hydrogénation du radical R formé initialement. Dans cette réaction, le comportement des alcoylcobaloximes est tout à fait semblable à celui des dérivés de la vitamine B_{12} .

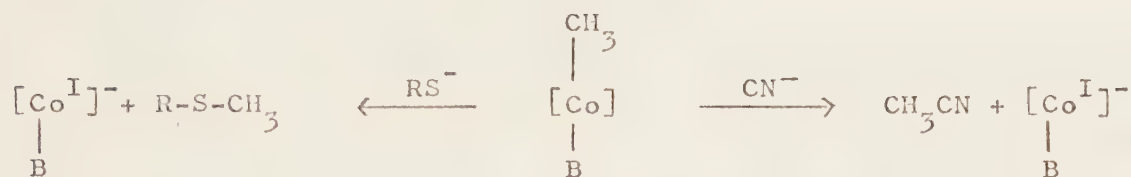
3) Rupture chimique de la liaison cobalt-carbone

Cette liaison peut être coupée sous l'action d'agents réducteurs. Par exemple l'hydrogène en présence d'un catalyseur transforme la méthylcobalamine en cobalt (I) et en méthane³¹.

La coupure de la liaison cobalt-carbone des alcoylcobalamines comme des alcoylcobaloximes peut se produire sous l'action de réactifs nucléophiles. Bien que le mécanisme de ces réactions n'ait pas été étudié en détail, on peut classer ces réactions en deux groupes suivant que l'attaque du nucléophile se fait sur le carbone lié au cobalt, ou sur un hydrogène en β du cobalt.

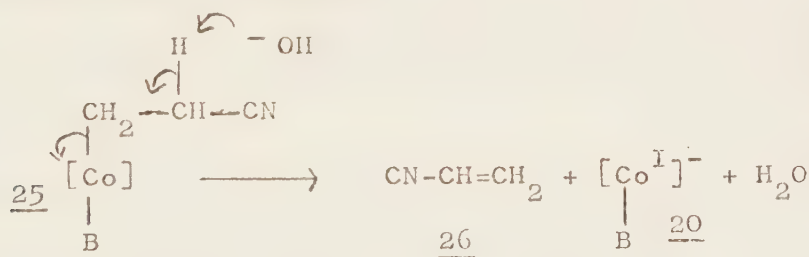
Lorsque l'on traite une solution de méthylcobalamine ou méthylcobaloxime par un nucléophile puissant comme RS^- ou CN^- , on observe la

formation respectivement de $\text{CH}_3\text{-SR}$ et $\text{CH}_3\text{-CN}$, avec réduction du cobalt à l'état monovalent^{16,32}.

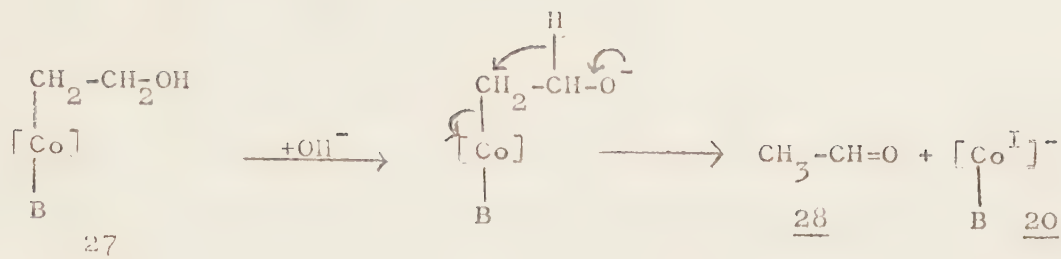


Par exemple, l'homocystéine réagit avec les méthylcobalamines en milieu alcalin pour donner de la méthionine et de la vitamine $\text{B}_{12\text{s}}$ ³³. Ce résultat a amené Schrauzer¹⁶ à postuler un mécanisme analogue pour la méthylation enzymatique de l'homocystéine bien que la méthylation "in vitro" s'effectue avec une vitesse considérablement plus lente que la réaction biochimique.

Lorsque le groupement R possède sur le carbone β un groupement électronégatif (CN , COOCH_3 , OH) on constate que la liaison cobalt-carbone est facilement rompue en milieu alcalin. Par exemple le traitement alcalin des β -cyanoéthylcobalamines ou -cobaloximes (25) fournit l'acrylonitrile (26) et le complexe correspondant du cobalt (I) (20)^{26,34}. Le mécanisme qui a été proposé pour expliquer cette rupture de la liaison cobalt-carbone est le suivant:



La décomposition en milieu alcalin des [hydroxy-2]alcoylcobaloximes a été étudiée par Schrauzer et coll.³⁰. Au cours de cette réaction, il se forme à côté de la cobaloxime (I), un aldéhyde ou une cétone dont la formation pourrait s'expliquer par un transfert d'hydrure-1-2 accompagné de la rupture de la liaison cobalt-carbone:



Bien que ce mécanisme n'ait pu être vérifié, Schrauzer a suggéré que cette réaction pouvait être une des étapes de la déshydratation enzymatique du propanediol-1,2 en propionaldéhyde. Récemment, Abeles et coll.³⁴ ont émis de sérieuses réserves sur la validité de cette hypothèse.

La remarquable similitude de propriétés entre les alcoylcobalamines et -cobaloximes justifie l'utilisation de ces dernières pour étudier le mécanisme des réactions de rupture de la liaison cobalt-carbone. Toutefois, en l'état actuel de nos connaissances il n'est pas encore possible de transposer aux réactions enzymatiques les résultats obtenus à l'aide de ces modèles, même si certaines de leurs réactions sont en apparence voisines de réactions catalysées par des formes coenzymes de la vitamine B₁₂.

Des conclusions valables sur les mécanismes de ces réactions enzymatiques ne pourront être tirées qu'après une étude approfondie des réactions des modèles. Pour cette raison nous nous sommes proposé d'examiner en détail le mécanisme de la rupture thermique de la liaison cobalt-carbone dans quelques β-hydroxyalcoylcobaloximes, en nous attachant plus particulièrement à l'étude de l'influence des substituants du groupement alcoyle sur le cours de cette réaction.

P L A N D E T R A V A I L

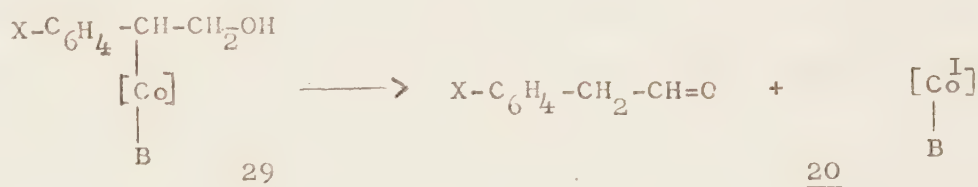
Dans notre exposé nous décrirons successivement:

- a) les résultats qui permettent de préciser le mécanisme de la fragmentation thermique de quelques [aryl-1 hydroxy-2]éthylcobaloximes;
- b) la mise en évidence d'une réaction d'hydrogénolyse des [aryl-1 hydroxy-2]éthyl(pyridinato)cobaloximes;
- c) étude par RMN de quelques [hydroxy-2]alcoylcobaloximes.

Chapitre I

MECANISME DE LA FRAGMENTATION THERMIQUE DE QUELQUES [ARYL-1
HYDROXY-2]ETHYLCOBALOXIMES

Les réactions enzymatiques catalysées par les dérivés de la vitamine B₁₂, s'effectuent à température ordinaire, avec un pH optimum voisin de la neutralité. Par contre comme nous l'avons vu, la rupture de la liaison cobalt-carbone des alcoylcobalamines ou -cobaloximes s'effectue pour la plupart à température élevée, ou en milieu alcalin. Notre but était de rechercher des composés alcoylés sur le cobalt, dont la fragmentation thermique s'effectuerait dans des domaines de pH et de température aussi voisins que possible des conditions naturelles et permettant une étude plus facile du mécanisme de cette réaction. Parmi les alcoylcobaloximes que nous avons préparés et dont nous avons étudié la stabilité thermique, nous avons observé que les [aryl-1 hydroxy-2]éthylcobaloximes (29) se fragmentaient à température ordinaire et en milieu neutre pour donner la cobaloxime (I) et le phénylacétaldéhyde:

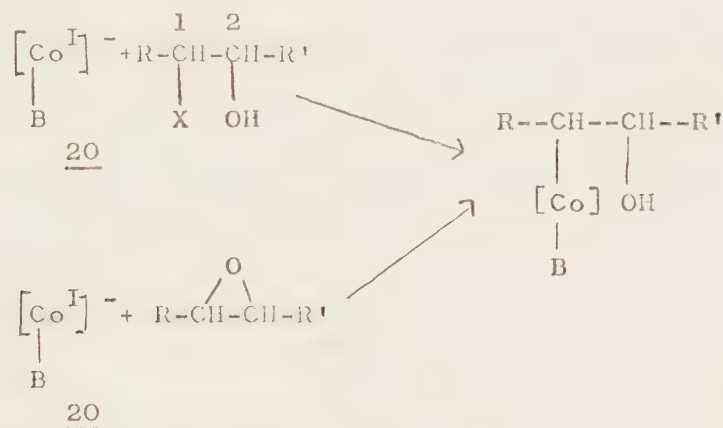


L'étude du mécanisme de cette réaction est rendue facile par les conditions très douces dans lesquelles elle s'effectue. D'autre part, il était possible de préparer plusieurs dérivés de ce type, différent aussi bien par la nature du substituant X que par celle de la base axiale B et par suite d'étudier l'influence de ces substituants sur le déroulement de la réaction.

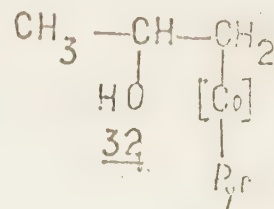
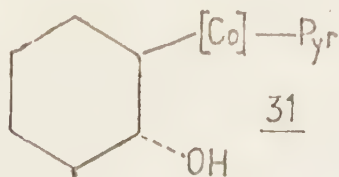
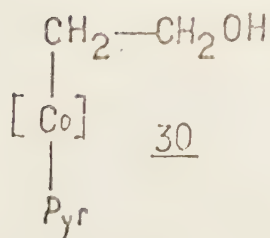
I. Préparation des [aryl-1 hydroxy-2] éthylcobaloximes

1) Préparation des [hydroxy-2] alcoylcobaloximes:

Comme nous l'avons vu, les cobaloximes (I), à cause de leur très grande nucléophilie, réagissent avec de très nombreux agents alcoylants pour donner des alcoylcobaloximes. Schrauzer³⁵ a également utilisé cette propriété pour préparer les [hydroxy-2] alcoylcobaloximes et cela par deux méthodes différentes. L'une consiste à utiliser des α-halohydrines comme agents alcoylants suivant le schéma ci-dessous:



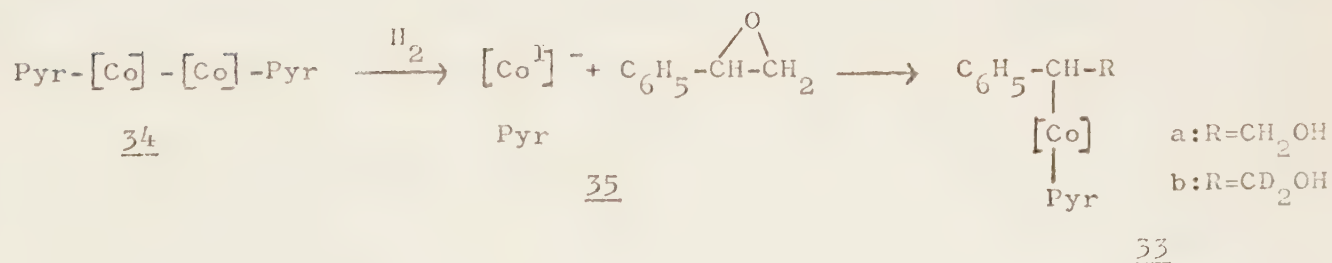
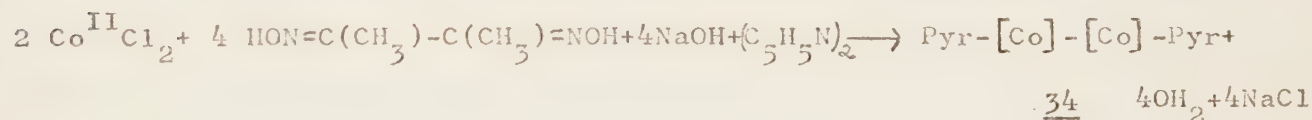
La seconde méthode qui consiste à faire réagir la cobaloxime (I) avec un époxyde, conduit aux [hydroxy-2] alcoylcobaloximes avec un rendement plus élevé que la première méthode. De cette manière ont été préparées toute une série d' [hydroxy-2] alcoylcobaloximes comme 1' [hydroxy-2] éthyl (pyridinato) cobaloxime (30), 1' [hydroxy-2] cyclohexyl (pyridinato) cobaloxime (31) et 1' [hydroxy-2] propyl (pyridinato) cobaloxime (32)³⁵



Jensen et coll.³⁶ ont montré que cette réaction avec les époxydes se faisait avec inversion de configuration sur l'atome de carbone C-1. Ces observations s'ajoutant aux résultats cinétiques obtenus par Schrauzer²⁸, prouvent bien qu'il s'agit d'une réaction SN_2 .

2) Préparation et détermination de structure de 1' [hydroxy-2 phényl-1] éthyl(pyridinato)cobaloxime (33)

Bien que les cobaloximes (I) soient facilement préparées à partir des cobaloximes (III) par réduction par $NaBH_4$, il est préférable de les préparer par réduction des cobaloximes (II) par l'hydrogène sans catalyseur²⁹. Ces dernières sont obtenues en complexant un sel de cobalt divalent par deux équivalents de diméthylglyoxime, en présence de pyridine. On ajoute à cette solution un équivalent de soude pour neutraliser l'acide chlorhydrique formé. La cobaloxime (II) formée, à cause de sa sensibilité à l'oxygène, n'est pas isolée mais réduite in situ en présence d'oxyde de styrène :

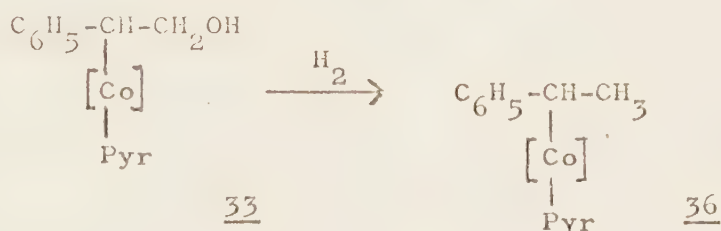


Le produit(33) peut être obtenu à l'état pur sous forme de cristaux oranges, avec un rendement de 70%, à condition d'observer les précautions suivantes:

- La réaction doit être effectuée le plus rapidement possible car le produit (33) se fragmente à température ordinaire.

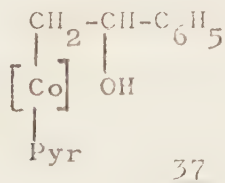
- Le pH du milieu réactionnel doit être maintenu entre 3 et 9; en dehors de ces valeurs, nous avons observé des rendements nettement inférieurs.

- Enfin, on doit arrêter la réaction dès que la quantité stoechiométrique d'hydrogène a été consommée, sinon il se produit comme nous le verrons plus loin une hydrogénéolyse du produit (33), avec formation de la [phényl-1]éthyl(pyridinato)cobaloxime (36):



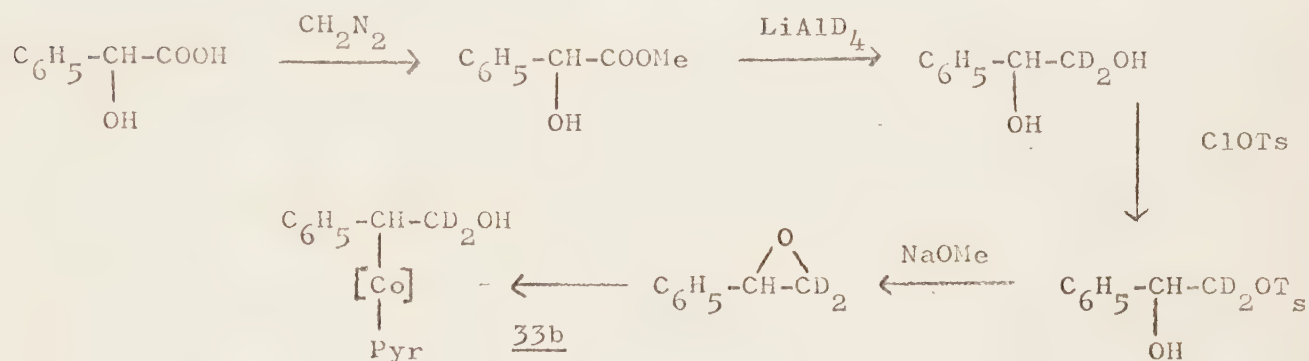
Pour obtenir le composé (33) analytiquement pur, il est nécessaire de se débarrasser des cobaloximes (I) et (II) qui se trouvent en excès: pour cela, on fait passer un courant d'air dans la solution, ce qui oxyde les complexes en cobaloxime (III) soluble dans l'eau.

Schrauzer³⁵ avait attribué au produit de la réaction de la (pyridinato) cobaloxime (I) avec l'oxyde de styrène la structure (37), mais sans apporter aucune preuve expérimentale.

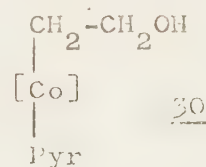


Les données de la RMN montrent que le produit de cette réaction est unique et qu'il a en fait la structure (33); l'examen du spectre de RMN de ce

produit mesuré à -50° dans CDCl_3 montre, en plus des pics des protons de la pyridine, du groupement phényle et des méthyles des ligands équatoriaux, 3 multiplets complexes à 3,29, 3,51 et 4,02 ppm provenant des trois protons liés au carbone C-1 et C-2 et formant un système ABC. Afin d'identifier de manière plus précise ces signaux, nous avons préparé le composé (32b) bideutéérié sur le carbone en C-2, en utilisant la séquence de réactions représentée sur le schéma suivant:

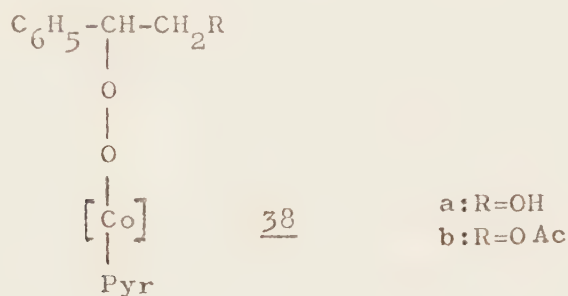


Dans le spectre de RMN du composé (33b), on observe entre 3 et 4 ppm un seul singulet large à 3,50 ppm provenant du proton en C-1. Les deux multiplets à 3,29 et 4,02 ppm sont donc attribuables aux protons en C-2. La comparaison de ces valeurs aux déplacements chimiques des protons du groupement hydroxyéthyle de l'hydroxy-2éthyl(pyridinato)cobaloxime (30), montre que le groupement -OH du composé (33) est primaire. En effet, dans le composé (30) les protons du $-\text{CH}_2$ lié au cobalt résonnent à champ nettement plus élevé ($\delta=1,70$ ppm) que ceux du groupement $-\text{CH}_2\text{OH}$ ($\delta=3,05$ ppm). Les valeurs des déplacements chimiques des protons $-\text{CH}_2$ du composé (33) montrent que celui-ci est lié au groupement -OH et non au cobalt. Si le composé (33) avait la structure (37) les signaux du groupement $-\text{CH}_2$ seraient apparus vers 1,70 ppm.



Une preuve supplémentaire de la structure de ce composé a été obtenu de la manière suivante:

en étudiant la photolyse des alcoylcobaloximes $R-[Co]-B$, Gianotti et coll.³⁷ ont montré que l'irradiation de ces complexes en présence d'oxygène conduisait à des alcoyldioxyacobaloximes: $R-O-O-[Co]-B$, dans lesquelles une molécule d'oxygène est insérée entre le cobalt et le carbone α du groupement R . Cette réaction effectuée sur le dérivé (33) fournit le dérivé peroxy (38a)

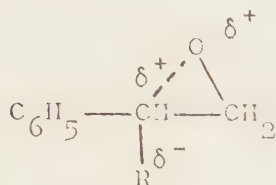


qui par acétylation donne le produit (38b). Dans le spectre de RMN du composé (38b) le signal du groupement $-CH_2$ apparaît à champ plus faible ($\delta=4,27$ ppm) que dans le spectre du produit (38a) ($\delta=3,66$ ppm) ce qui prouve que le groupement $-OH$ des composés (38a) et (33) est primaire.

Le composé (33) résulte donc de l'attaque nucléophile de l'anion (35) sur le carbone α de l'oxyde de styrène.

L'attaque nucléophile sur les oxydes de styrène se fait en général sur le carbone β ; cependant, quelques exemples d'attaque sur le carbone α sont connus³⁸. Guss et coll.³⁹ ont montré que C_6H_5ONa , par exemple, attaquait l'oxyde de styrène de manière prépondérante sur le carbone α . Cette attaque, quoique moins favorable du point de vue stérique, est favorisée du point de vue électronique. Si l'on admet pour cette réaction un mécanisme de substitution SN_2 limite, la rupture de la liaison carbone α -oxygène est plus avancée que la formation de la liaison nucléophile -

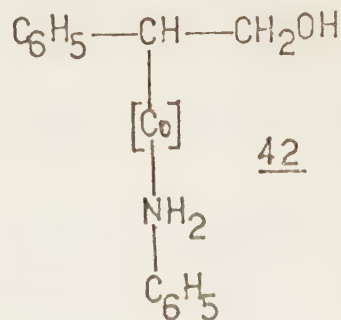
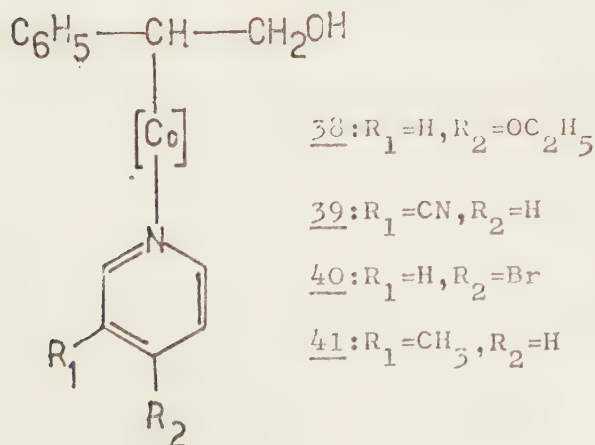
carbone α , ce qui laisse une charge positive δ^+ sur ce carbone, stabilisée par conjugaison avec le noyau aromatique.



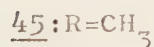
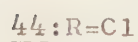
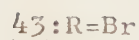
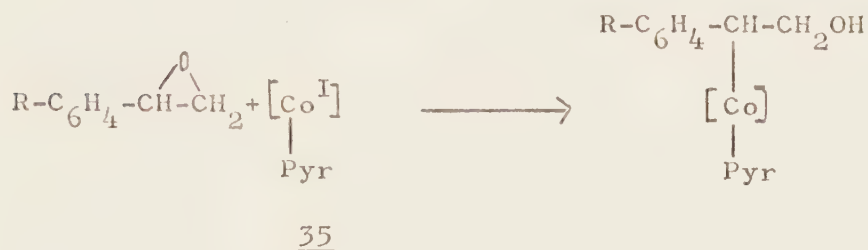
Schrauzer²⁸ a d'ailleurs montré que les cobaloximes (I) réagissent avec les halogénures d'alcoyles par un mécanisme de substitution SN_2 limite, et que ces réactions sont peu sensibles à l'encombrement stérique. L'obtention du composé (33), par attaque sur le carbone α n'est donc pas inattendue.

3) Préparation d'autres [aryl-1 hydroxy-2]éthylcobaloximes

Pour préparer des [hydroxy-2 phényl-1] éthylcobaloximes possédant comme bases axiales des pyridines substituées ou de l'aniline, nous avons utilisé la même méthode de préparation en remplaçant la pyridine respectivement par l'éthoxy-4 pyridine, la cyano-3 pyridine, la bromo-4 pyridine, la méthyl -3 pyridine et l'aniline. Nous avons ainsi obtenu les produits (38), (39), (40), (41) et (42).



D'autre part, nous avons préparé les composés (43), (44) et (45) dans lesquels le groupement phényle est substitué en position para respectivement par un brome, un chlore et un groupement méthyle, à partir des oxydes de styrène correspondants:



Ces produits ont tous été obtenus avec des rendements compris entre 50 et 70%, à l'exception du produit (39) que nous avons obtenu avec un rendement de 40%.

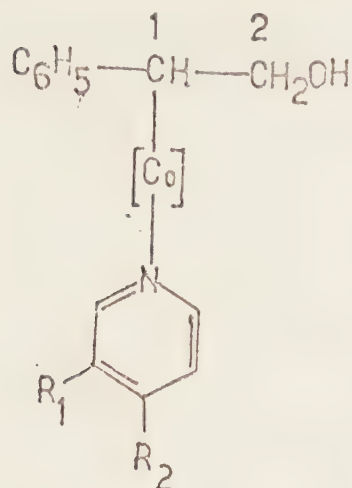
La comparaison des spectres de RMN de ces composés (tableaux la et lb) à celui du produit (33) montre que les 3 protons liés aux carbones C-1 et C-2 ont des déplacements chimiques voisins dans tous ces dérivés, ce qui montre qu'ils possèdent tous une structure analogue à celle du composé (33). Le spectre du composé (42) n'a pu être mesuré à cause de son insolubilité dans CDCl₃; par analogie avec les autres dérivés nous lui attribuons la structure indiquée.

II. Etude de la fragmentation thermique des [aryl-1 hydroxy-2] éthyl-cobaloximes

Tous les composés dont nous venons de décrire la préparation, se fragmentent à température ordinaire pour donner la cobaloxime (I)

Tableau 1a

Déplacements chimiques des [hydroxy-2 phényl-1]éthylcobaloximes

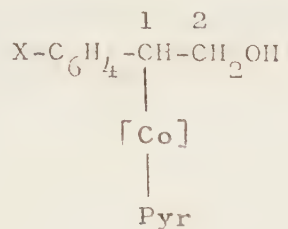


<u>33a</u>	$R_1 = H$	$R_2 = H$
<u>38</u>	$R_1 = H$	$R_2 = OC_2H_5$
<u>39</u>	$R_1 = CN$	$R_2 = H$
<u>40</u>	$R_1 = H$	$R_2 = Br$
<u>41</u>	$R_1 = CH_3$	$R_2 = H$

Composés	H ₁	H ₂	H benz.	CH ₃ (DMG)	OH	H pyr.	Divers
<u>33a</u>	(m)3,51	(m)3,29 (tr)4,02	(m)7,14	(s)1,94 (s)1,95	(se)18,40	(d)7,42 (tr)7,79 (d)8,47	
<u>38</u>	(m)3,48	(tr)3,32 (tr)4,05	(m)7,15	(s)1,95 (s)1,97	-	(d)6,77 (m)7,29 (d)8,22	(tr)1,41 (CH ₃) (m)4,02 (CH ₂)
<u>39</u>	(m)3,53	(m)3,32 (tr)4,05	(m)7,10	(s)1,97	(se)18,40	(d)7,52 (m)8,15 (d)8,73	
<u>40</u>	(m)3,50	(m)3,33 (tr)4,03	(m)7,17	(s)1,94 (s)1,96	(se)18,43	(d)7,38 (m)7,51 (d)8,32	
<u>41</u>	(m)3,45	(m)3,30 (tr)4,05	(m)7,16	(s)1,95	-	(d)7,23 (m)7,45 (d)8,22	(s)2,29 (CH ₃) 5

Tableau 1b

Déplacements chimiques des [aryl-1 hydroxy-2]éthyl(pyridinato)cobaloxines



43 : X=Br

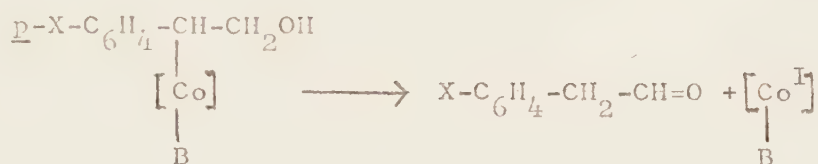
44 : X=Cl

45 : X=CH₃

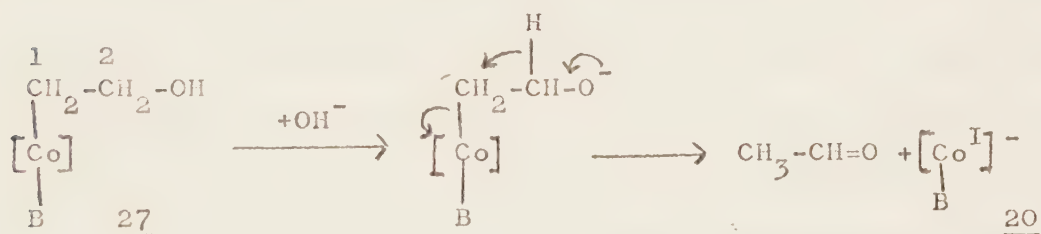
Composés	H ₁	H ₂	H benz.	CH ₃ (DMG)	OH	H pyr.	Divers
<u>43</u>	(m)3,38	(m)3,30 (tr)4,00	(m)7,05	(s)2,00 (s)2,01	(se)18,42	(d)7,46 (tr)7,77 (d)8,40	
<u>44</u>	(m)3,40	(m)3,27 (tr)4,00	(m)7,12	(s)1,98 (s)2,01	(se)18,43	(d)7,42 (tr)7,80 (d)8,43	
<u>45</u>	(m)3,50	(m)3,30 (tr)4,04	(m)7,05	(s)1,97 (s)1,99	(se)18,49	(d)7,45 (tr)7,82 (d)8,46	(s)2,16 (CH ₃)

s = singulet; d = doublet; tr = triplet; q = quadruplet; m = multiplet.

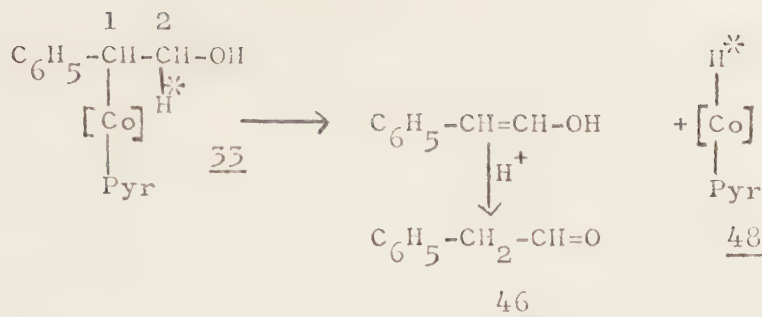
correspondante et le phénylacétaldéhyde substitué ou non en para du groupement phényle.



Plusieurs mécanismes peuvent être envisagés pour expliquer la fragmentation des [aryl-1 hydroxy-2]éthylcobaloximes. Rappelons que Schrauzer³⁵ a observé la formation d'aldéhyde ou de cétone par traitement alcalin des [hydroxy-2]alcoylcobaloximes et qu'il a proposé pour cette réaction un mécanisme faisant intervenir un transfert 1,2 d'hydrure.



Les conditions différentes dans lesquels nous avons effectué la fragmentation des [aryl-1 hydroxy-2]éthylcobaloximes suggèrent pour cette réaction un mécanisme différent de celui proposé par Schrauzer pour la fragmentation en milieu alcalin. Les résultats que nous allons exposer montrent qu'au cours de la thermolyse, la rupture de la liaison cobalt-carbone s'accompagne du transfert de l'un des hydrogènes du carbone C-2 sur le cobalt avec formation intermédiaire de l'énol du phénylacétaldéhyde et de l'hydrure de la cobaloxime (I) (48):



L'étude du mécanisme de cette réaction a consisté :

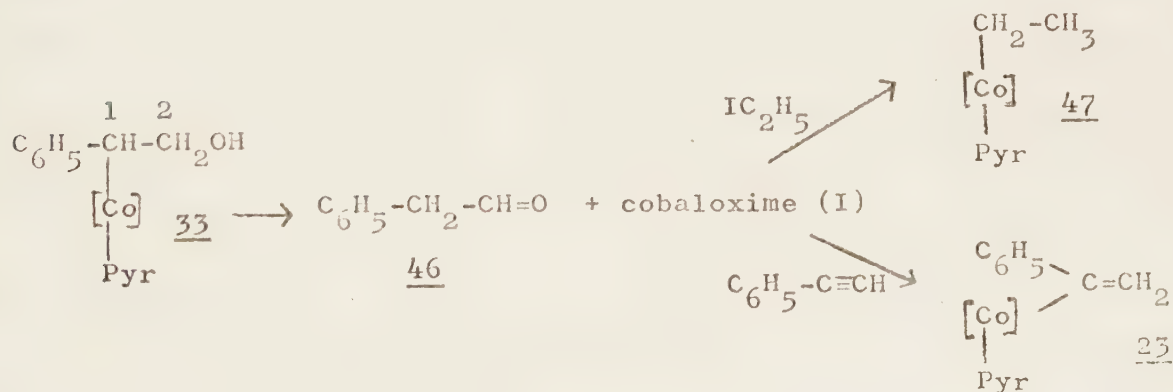
a) à mettre en évidence l'énol du phénylacétaldéhyde comme produit primaire de la réaction,

b) à montrer l'existence de l'hydrure des cobaloximes (I) et à mettre en évidence sa formation intermédiaire au cours de la thermolyse des [aryl-1 hydroxy-2]éthylcobaloximes, [†]

c) à effectuer une étude cinétique, qui a confirmé le mécanisme que nous proposons et qui a permis en outre de préciser l'influence de la base axiale B et du substituant X sur la vitesse de cette réaction.

1) Mise en évidence de la formation d'énol du phénylacétaldéhyde

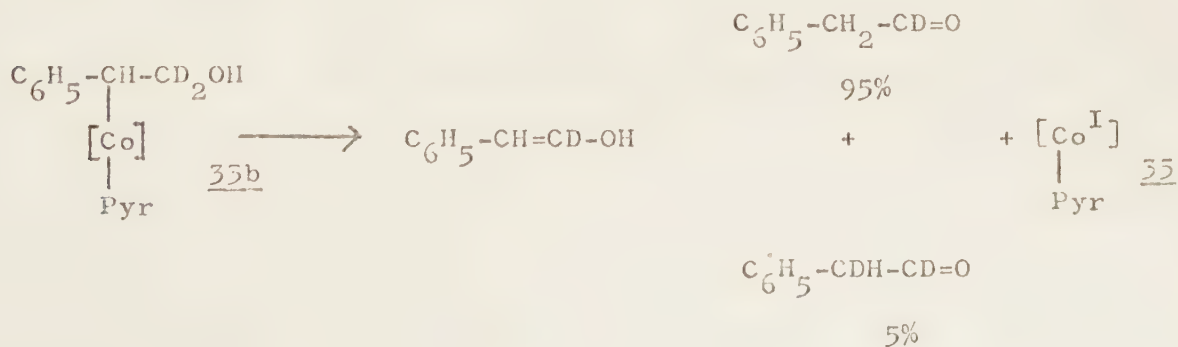
Le produit (33) en solution dans le méthanol se fragmente à 40°C pour donner la cobaloxime (I) et le phénylacétaldéhyde (46):



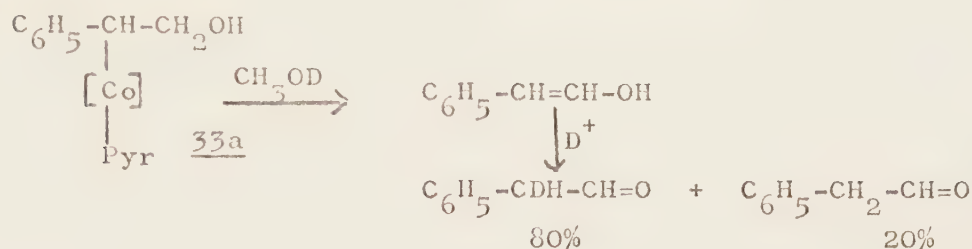
[†] Toutes les réactions effectuées pour a) et b) ont été faites à partir du composé (33)

Les deux produits de la fragmentation du composé (33) ont été caractérisés de la manière suivante: le phénylacétaldéhyde (46) a été isolé et sa structure établie par spectrométrie de masse et de RMN; quant à la (pyridinato)cobaloxime (I), elle a été mise en évidence en ajoutant à la solution méthanolique du composé (33) de l'iodure d'éthyle ou du phénylacétylène. L'éthyl(pyridinato)cobaloxime (47) et l' α -styryl(pyridinato)cobaloxime (23) ainsi obtenues, ont été identifiées par comparaison avec des échantillons authentiques. Si par ailleurs, on effectue la fragmentation du produit (33) dans le diméthylsulfoxyde, on constate l'apparition d'une coloration bleu-vert caractéristique de la cobaloxime (I)¹⁸.

Si l'on suppose que le phénylacétaldéhyde se forme par protonation de l'énol, la fragmentation du produit (33b) bideutérié en C-2 dans le méthanol non deutérié doit conduire à l'aldéhyde monodeutérié; par contre, si la réaction fait intervenir un transfert d'hydrure-1,2, l'aldéhyde formé doit être bideutérié. Le spectre de masse de l'aldéhyde formé au cours de cette réaction révèle un mélange de produit monodeutérié (95%) et bideutérié (5%). Nous avons vérifié que la quantité de deutérium présente dans l'aldéhyde ne variait pas avec le temps de réaction; l'aldéhyde monodeutérié est donc bien formé par protonation de l'énol et non par échange avec le solvant non deutérié.



La même expérience effectuée avec le produit (33a) non deutérié dans le méthanol deutérié, conduit à 80% d'aldéhyde monodeutérié et 20% d'aldéhyde non deutérié

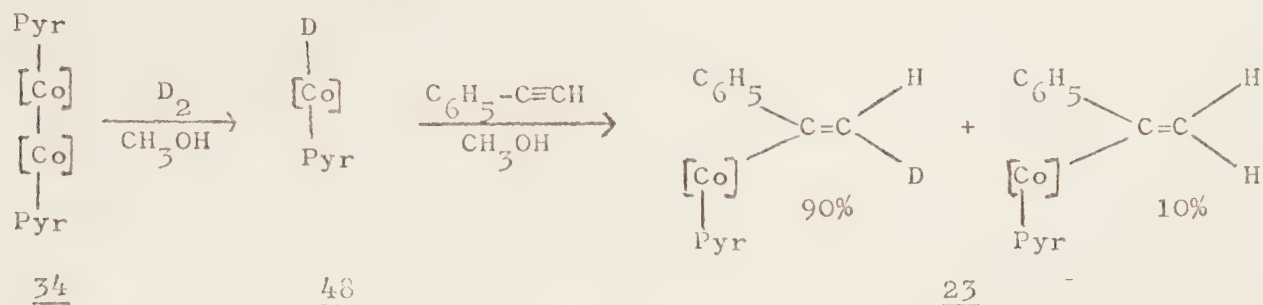


Ces résultats suggèrent que l'aldéhyde est bien formé par protonation de l'énol et que celui-ci est le produit primaire de la fragmentation. L'obtention au cours de la deuxième expérience d'une faible quantité de produit non deutérié peut s'expliquer par une protonation de l'énol par l'hydrure de la cobaloxime (I) (voir plus loin).

2) Mise en évidence de l'hydrure de la (pyridinato)cobaloxime (I)

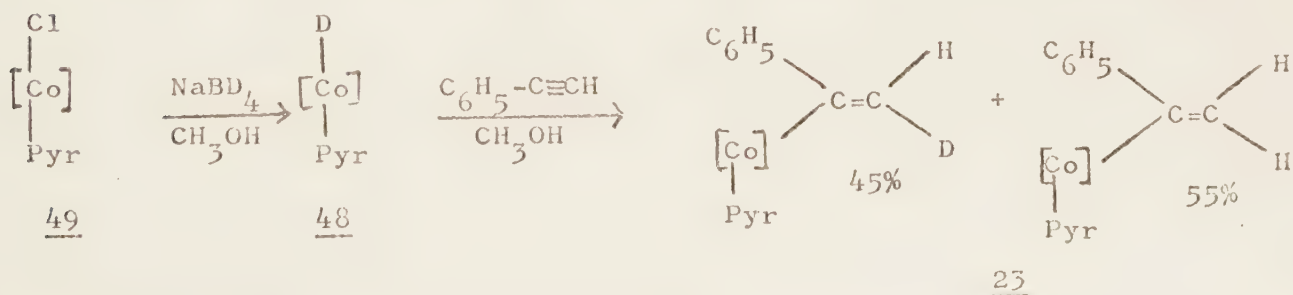
Comme nous l'avons précédemment indiqué la cobaloxime (I) existe en milieu alcalin sous la forme d'un anion (35) qui doit être en équilibre avec l'hydrure correspondant (48), mais l'existence de ce dernier n'a jamais pu être établi avec certitude. Avant d'essayer de voir si cet hydrure se formait au cours de la thermolyse des [α -1 hydroxy-2]éthylcobaloximes, il était indispensable de prouver son existence. Ceci nous a amené à étudier la réaction en milieu neutre de la (pyridinato) cobaloxime (I) avec le phénylacétylène qui conduit comme nous l'avons vu à l' α -styryl(pyridinato)cobaloxime (23). Si ce composé est formé par l'addition de l'hydrure (48) à la triple liaison, l'hydrogène qui est fixé au cobalt doit se retrouver à la fin de la réaction lié au carbone C-2 du composé (23). En effectuant cette réaction avec l'hydrure (48) deutérié, on doit obtenir le composé (23) possédant un deutérium lié

à la double liaison, que le solvant utilisé soit deutérié ou non.



Pour vérifier cette hypothèse, nous avons préparé la (pyridinato) cobaloxime (I) en réduisant la (pyridinato)cobaloxime (II) (34) par D_2 en milieu neutre, dans le méthanol ordinaire et nous l'avons fait réagir avec le phénylacétylène. La quantité de deutérium incorporé dans l' α -styryl(pyridinato)cobaloxime (23) formée, a été déterminée en comparant le spectre de RMN de ce composé (fig. 1B) au spectre du produit (25) non deutérié (fig. 1A). Dans ce dernier, on observe deux signaux* à 4,21 et 4,53 ppm provenant des deux protons éthyléniques dans le spectre de la fig. 1B, le pic à 4,53 ppm a une intensité très faible, correspondant à une incorporation de deutérium voisine de 90%.

En effectuant la même réaction d'addition avec la (pyridinato) cobaloxime (I) obtenue en réduisant la chloro(pyridinato)cobaloxime (III) (49) par NaBD_4 dans CH_3OH à pH 7, on obtient également une incorporation notable de deutérium (45%) dans le composé (23), comme le montre la diminution de l'intensité du pic à 4,53 ppm dans le spectre de RMN.



* Ces signaux sont en fait deux doublets mal résolus ($J=1\text{Hz}$).

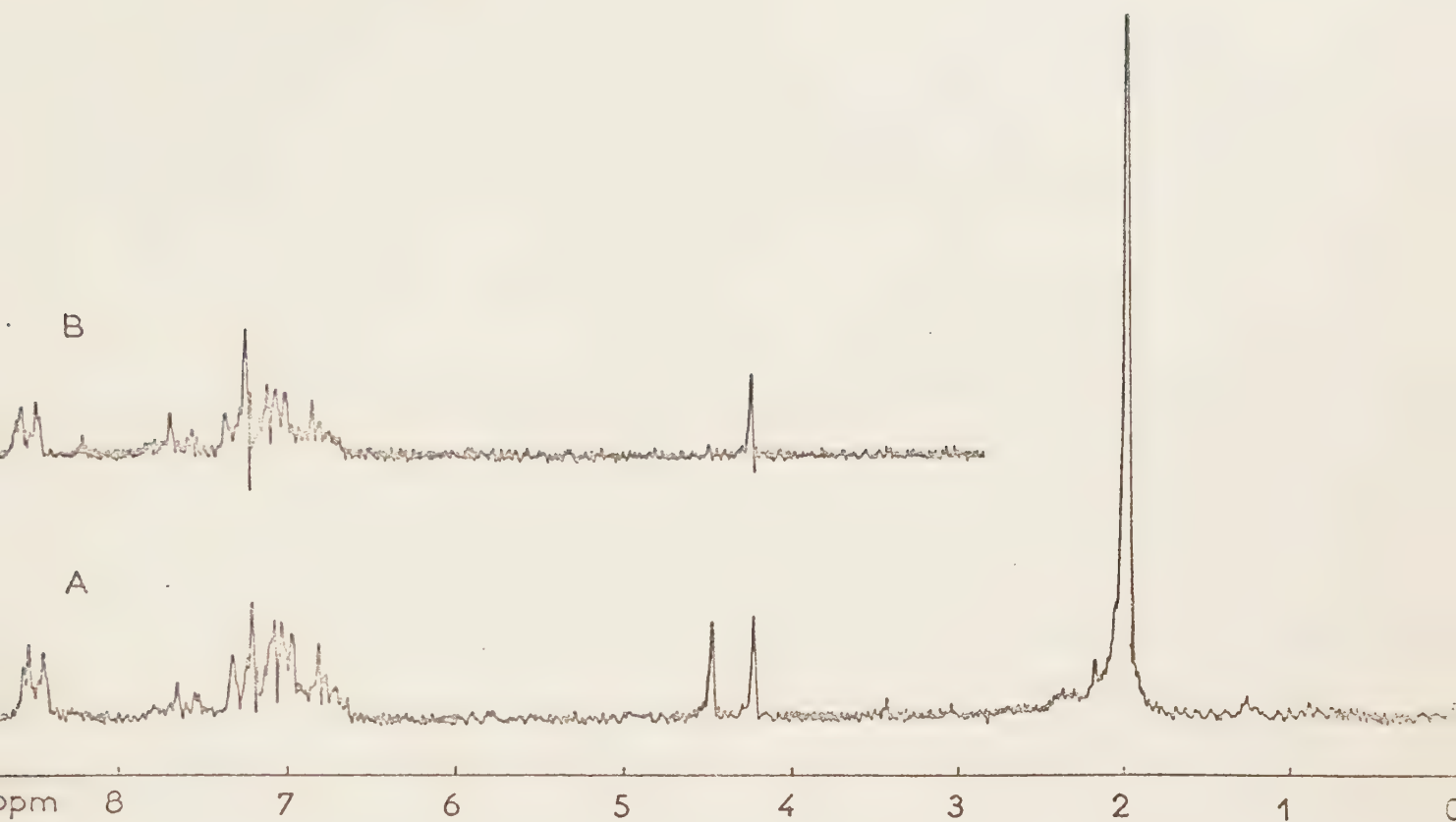


Fig.1

Spectres de RMN du produit (23)

A: non deutérié

B: deutérié

Ce transfert de deutérium de l'agent réducteur (D_2 ou $NaBD_4$) à l' α -styryl(pyridinato)cobaloxime (23), s'explique par la formation intermédiaire de l'hydrure deutérié(48) qui s'additionne ensuite au phénylacétylène.

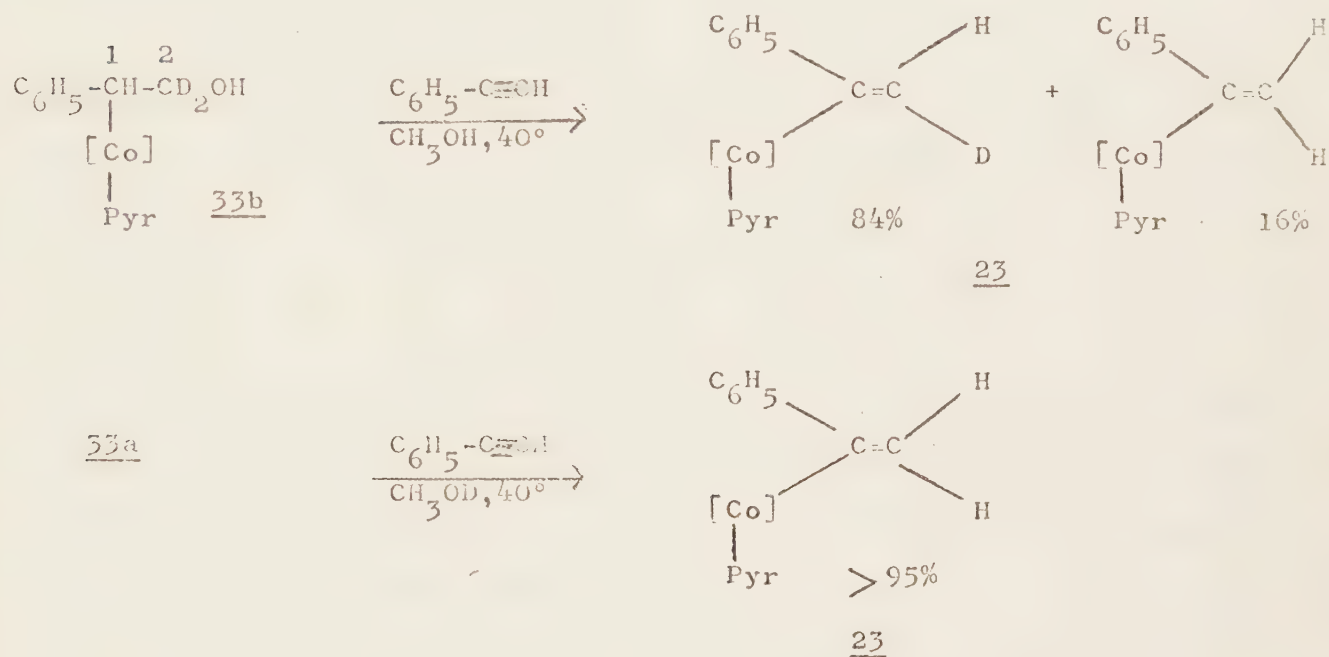
Pour expliquer que l'incorporation de deutérium dans le composé(23) obtenu au cours de ces expériences soit inférieure à 100%, on peut envisager que le deutérium fixé intermédiairement sur le cobalt de l'hydrure s'échange assez rapidement avec les protons du solvant, cet échange provenant de l'équilibre existant entre cette forme et l'anion $Pyr-[Co]^-$ (35).

Des cas semblables d'échanges isotopiques entre un hydrure organo-métallique et le solvant ont été observés par Halpern et coll.⁴⁰.

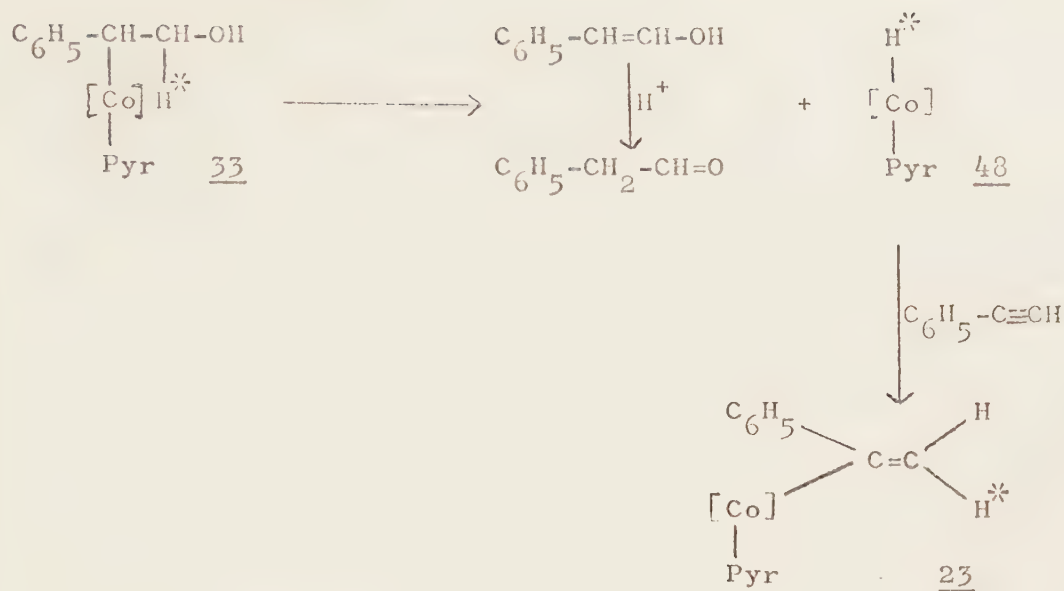
Les expériences que nous venons de décrire prouvent bien que l' α -styryl(pyridinato)cobaloxime (23) résulte de l'addition de l'hydrure (48) à la triple liaison du phénylacétylène. Cette réaction pouvait donc être utilisée pour détecter la formation intermédiaire de l'hydrure (48) lors de la thermolyse de l'["hydroxy-2 phényl-1"]éthyl(pyridinato)cobaloxime (33).

Nous avons effectué la fragmentation thermique du composé (33b) bideutérié en C-2 dans CH_3OH en présence de phénylacétylène. L'examen du spectre de RMN de l' α -styryl(pyridinato)cobaloxime (23) obtenue

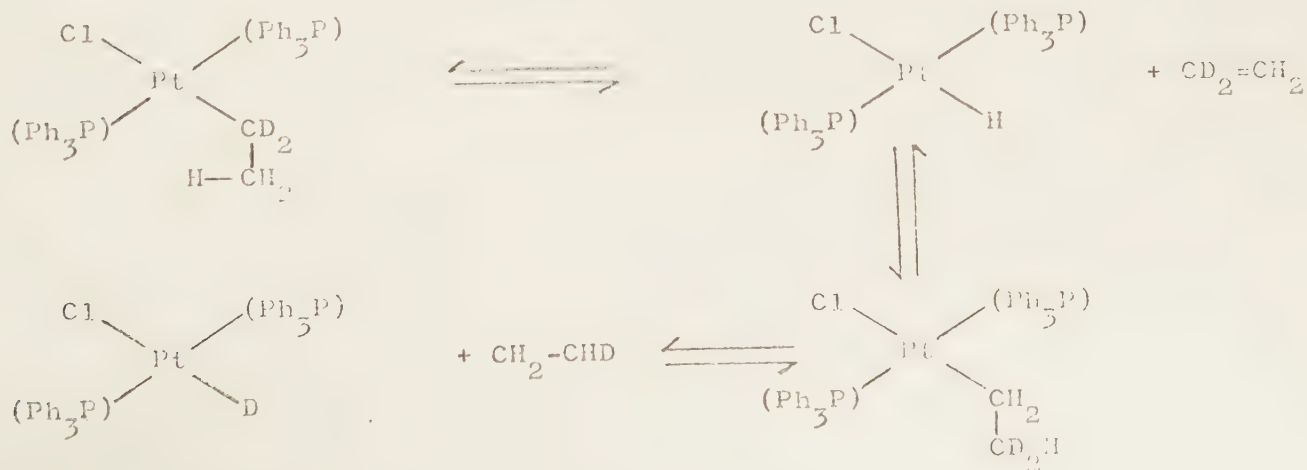
montre que le proton qui résonne à 4,53 ppm. a été remplacé à 84% par du deutérium. La même expérience effectuée à partir du composé (33a) non deutérié dans CH_3OD fournit le composé (23) contenant moins de 5% de deutérium dans la même position.



Au cours de cette réaction l'un des hydrogènes (ou deutérium) lié au carbone C-2 du composé (33) est transféré sur la double liaison de l' α -styryl(pyridinato)cobaloxime (23). Il est exclu que ce transfert puisse se faire directement et il est plus logique de supposer que l'hydrogène vient se fixer intermédiairement sur le cobalt pour donner l'hydrure (48) qui réagit ensuite avec le phénylacétylène pour donner le composé (23).



Le mécanisme que nous proposons est tout à fait analogue à celui suggéré par différents auteurs⁴¹, pour rendre compte de la formation de composés éthyléniques et d'hydrures organométalliques par thermolyse de complexes σ -alcoyles. Citons pour exemple les travaux de Chatt et coll.⁴¹ qui ont montré que par chauffage, le complexe du platine suivant: trans- $[(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{-PtCl-C}_2\text{H}_5]$, fournissait de l'éthylène et l'hydruire correspondant. Le mécanisme qui a été postulé pour cette réaction était un transfert d'hydrogène. Ce mécanisme a été vérifié depuis en utilisant le complexe bideutérié dont la thermolyse conduit à un mélange d'hydruire deutérié et non deutérié:



Une réaction analogue a été observée par Zeiss et coll.⁴¹ dans le cas de complexes σ -alcoyl du chrome, de formule générale:

$(R-CH_2-CH_2)_3Cr(THF)_n$. Ces complexes sont particulièrement instables et se fragmentent entre $-70^\circ + 20^\circ C$ dans le tétrahydrofurane, pour donner un mélange de carbures éthyléniques et saturés et un hydrure de chrome. Le mécanisme proposé, pour la formation de l'oléfine, par Zeiss fait intervenir un transfert d'hydrogène du carbone β sur le métal avec rupture de la liaison chrome-carbone.



Par ailleurs des réactions de ce type ont été envisagées comme étapes probables dans certaines réactions catalysées par des complexes organo-métalliques de métaux de transition telles que la dimérisation des oléfines par les sels de rhodium (III), l'isomérisation de carbures éthyléniques par des complexes du rhodium, du fer, du nickel, du cobalt, etc.⁴². Au cours de ces réactions, il y aurait formation intermédiaire de complexes σ -alcoyl du métal peu stables qui se transformeraient réversiblement en hydrure métallique et oléfine.

Bien que cette réaction de fragmentation soit assez générale et d'une importance primordiale dans les processus de catalyse homogène, son mécanisme n'a pas fait l'objet d'études approfondies jusqu'à présent. En particulier, il n'a pas pu être montré si le transfert d'hydrogène et la rupture de la liaison métal-carbone s'effectuaient simultanément; d'autre part on ignore si la rupture de cette liaison métal-carbone est une rupture homolytique ou hétérolytique; enfin, il reste à déterminer si l'hydrogène est transféré comme proton, atome d'hydrogène ou hydrure.

C'est en vue de répondre, au moins partiellement à ces différentes questions que nous avons effectué une étude cinétique de la fragmentation des [aryl-1 hydroxy-2]éthylcobaloximes.

III. Etude cinétique de la fragmentation des [aryl-1 hydroxy-2]éthylcobaloximes

1) Mesures des constantes de vitesse par résonance magnétique nucléaire

Lorsque l'on mesure le spectre de RMN de ^1H [hydroxy-2 phényl-1]éthyl(pyridinato)cobaloxime (33a) en solution dans CDCl_3 et à température ordinaire (fig. 2), on constate une diminution progressive de l'intensité du pic des quatre méthyles équatoriaux de ces composés (pic A à 2.00 ppm) et l'apparition d'un singulet à 2.28 ppm correspondant aux méthyles équatoriaux de la [deutério dichloro]méthyl(pyridinato)cobaloxime $\text{Cl}_2\text{CD}-[\text{Co}]-\text{Pyr}$ (50) (pic B). En effet, la fragmentation de ces composés fournit comme nous l'avons vu de la cobaloxime (I) qui réagit avec le solvant pour donner le composé (50)²⁶. Dans cette région du spectre, on n'observe pas de pic attribuable aux méthyles de la cobaloxime (I), ce qui montre que la réaction de fragmentation est beaucoup plus lente que la réaction de la cobaloxime (I) avec CDCl_3 .

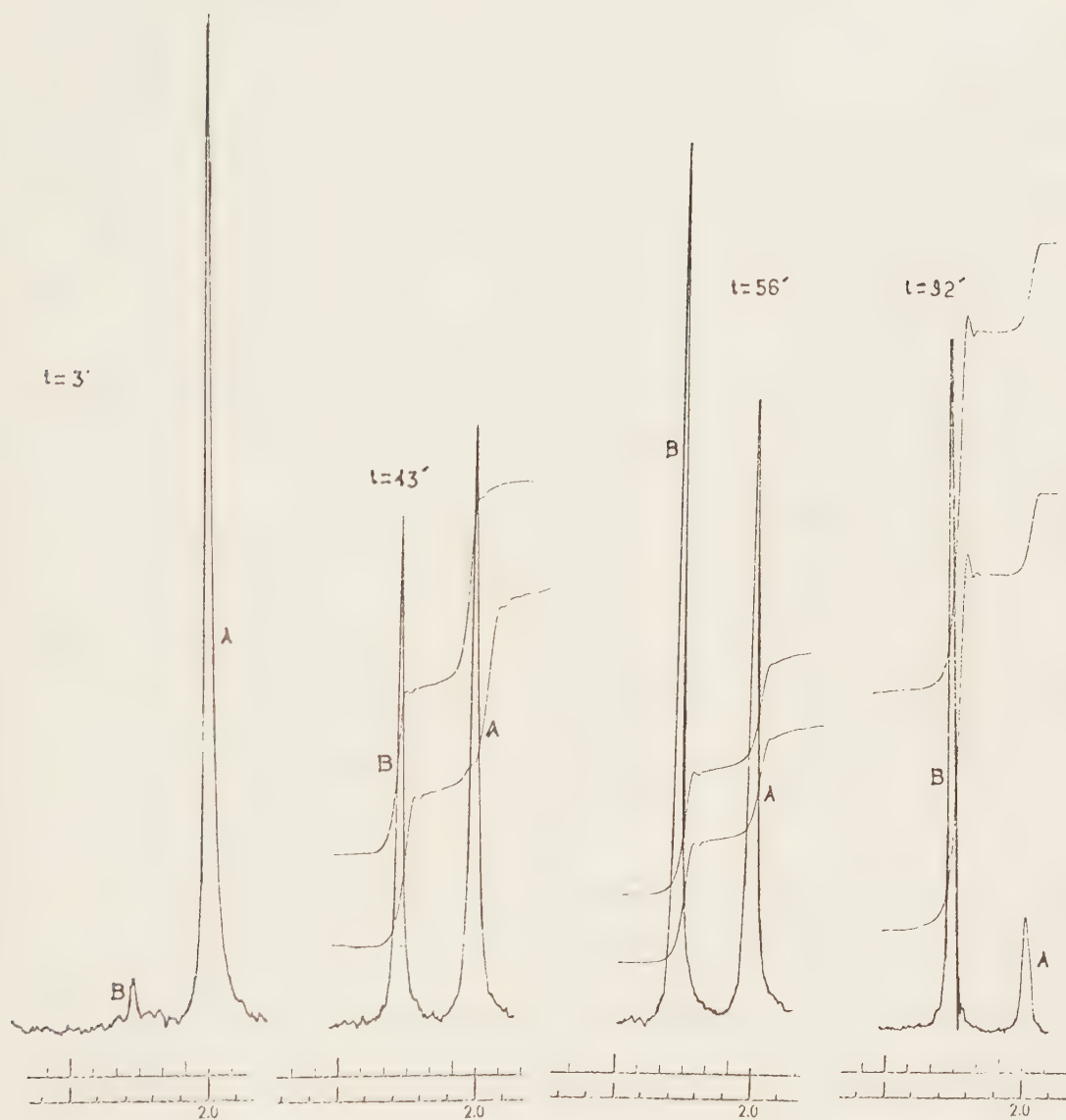


fig. 2

Variation avec le temps de l'intensité des anions diméthylglyoximates
des produits (33a) (pic A) et (50) (pic B) ($t=28^{\circ}\text{C}$).

En mesurant le rapport de l'intensité du pic A à la somme des intensités des pics A et B en fonction du temps, on peut ainsi déterminer la vitesse de disparition du composé (33a). Cette méthode a été utilisée pour mesurer la vitesse de fragmentation des différentes [aryl-1 hydroxy-2] éthylcobaloximes préparées au cours du travail et pour étudier l'influence de la température sur ces vitesses.

En désignant par a la concentration initiale en [aryl-1 hydroxy-2] éthylcobaloxime et par x cette concentration au temps t , nous avons observé une linéarité entre $-\log \frac{x}{a}$ et t jusqu'à 70% de la réaction. (fig. 3). La réaction de fragmentation est donc du premier ordre par rapport au produit initial, ce qui se traduit par l'équation de vitesse:

$$v = -\frac{dx}{dt} = kx$$

Les constantes de vitesse mesurées à l'aide de cette méthode, sont obtenues avec une précision d'environ 10%.

2) Résultats

Sur le tableau 2 sont rassemblées les valeurs des constantes de vitesse de fragmentation pour le composé (33a). L'examen de ce tableau montre que la constante k est indépendante de la concentration initiale en produit (33a) et que par conséquent la réaction est bien du premier ordre. D'autre part, on observe des valeurs de cette constante peu différentes lorsque l'on ajoute au CDCl_3 des proportions variables de méthanol deutérié. L'addition au CDCl_3 d'une base comme la pyridine modifie légèrement la valeur de cette constante, mais celle-ci ne s'accroît pas proportionnellement à la quantité de pyridine ajoutée.

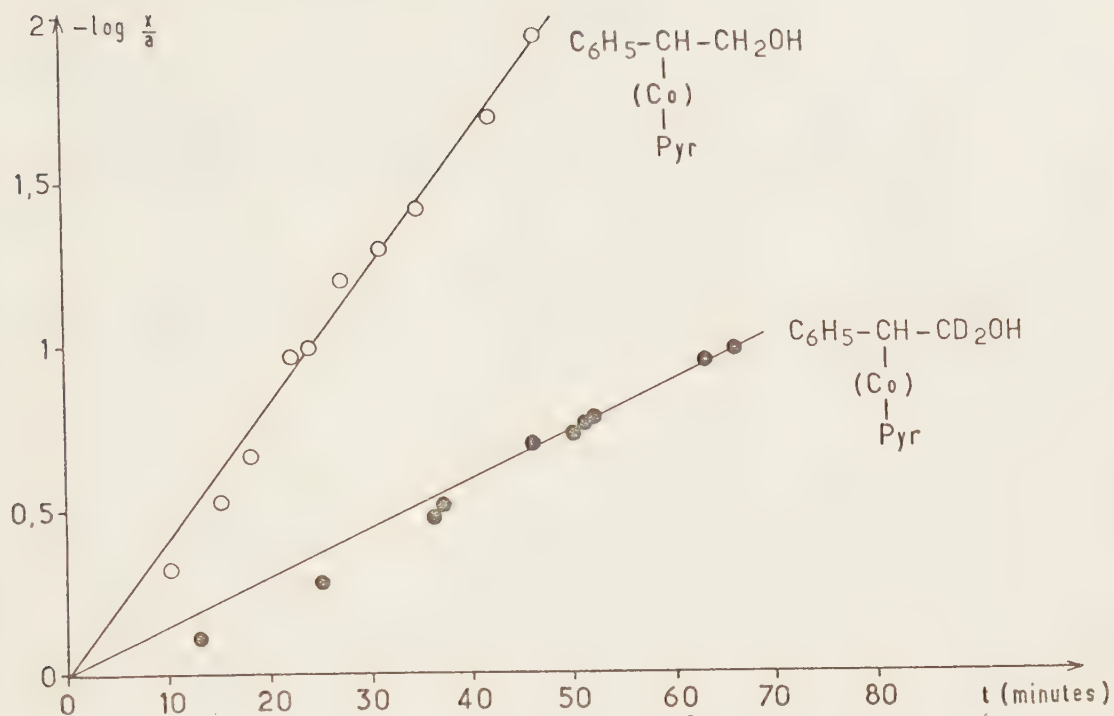


fig. 3

Courbes $-\log \frac{x}{a} = f(t)$ pour 1' [hydroxy-2 phényl-1]éthyl(pyridinato) cobaloxime (33a) non deutériée et (33b) bideutériée à 312° K (concentration 0,27 M).

Tableau 2

Constantes de vitesse de la réaction de fragmentation de 1'hydroxy-2 phényl-1]éthyl(pyridinato)cobaloxime (33a) à 306°K.

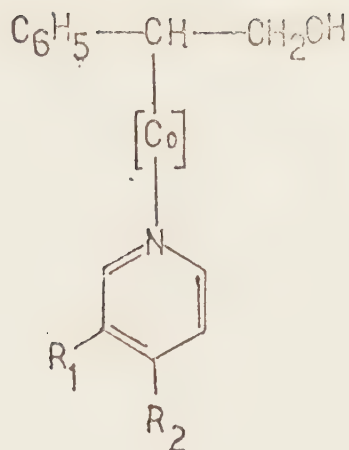
Solvant	Concentration	$k(10^4)s^{-1}$
$CDCl_3$	0,27 M	3,00
$CDCl_3$	0,14 M	3,21
$CDCl_3-CH_3OD(3:1)$	0,20 M	3,65
$CDCl_3-CH_3OD(1:1)$	0,20 M	3,85
$CDCl_3+C_5H_5N(0,8M)$	0,20 M	3,85
$CDCl_3+C_5H_5N(1,6M)$	0,20 M	4,10

Les constantes k pour le produit (33a) non deutérié et bideutérié en C-2 sont respectivement de $6,73 \cdot 10^4 s^{-1}$ et $2,63 \cdot 10^4 s^{-1}$ à 312°K, ce qui correspond à un effet isotopique k_H/k_D de 2,5.

Sur le tableau 3 figurent les valeurs des constantes de vitesse de fragmentation des composés (33a), (38), (39) et (41) mesurées à 306°K et 312°K. Nous avons également indiqué les valeurs de l'énergie d'activation E_a et de l'entropie d'activation $\Delta S^\ddagger$ pour trois de ces réactions.

Tableau 3

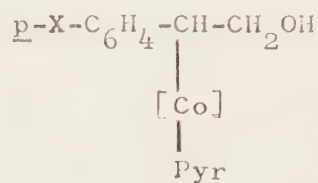
Composés	R_1	R_2	pK_A	$k(10^4)s^{-1}$		E_a	$\Delta S^\ddagger$
				T=306°K	T=312°K	Kcal/mole	cal/mole.deg.
<u>38</u>	H	OC_2H_5	6,67	2,11	4,43	23,4	-0,46
<u>41</u>	CH_3	H	5,52		6,26		
<u>33a</u>	H	H	5,21	3,00	6,73	22,6	-2,80
<u>39</u>	CN	H	1,39	5,20	11,80	26,3	+10,0



- 43 -

Enfin dans le tableau 4 sont indiquées les valeurs des constantes de vitesse pour les composés (33a), (43), (44) et (45) mesurées à 301°K.

Tableau 4



<u>Composés</u>	<u>X</u>	<u>k(10⁴)s⁻¹ à T=301°K</u>
<u>43</u>	Br	0,417
<u>44</u>	Cl	0,65
<u>45</u>	CH ₃	1,38
<u>33a</u>	H	1,79

3) Discussion des résultats

Les résultats de cette étude montrent tout d'abord que la réaction de fragmentation est effectivement du premier ordre. En effet la constante k est indépendante de la concentration initiale. D'autre part, les entropies d'activation observées pour la fragmentation des composés (33a), (38) et (39) ont des valeurs faiblement négatives ou positives,

qui sont en accord avec un processus monomoléculaire⁴³. La vitesse de cette réaction semble peu dépendre de la nature du solvant et elle n'est pas notablement affectée par l'addition au milieu réactionnel d'une base comme la pyridine. Le mécanisme proposé par Schrauzer³⁵ n'est donc pas valable pour la fragmentation des [aryl-1 hydroxy-2]éthylcobaloximes.

L'existence d'un effet isotopique notable ($k_H/k_D=2,5$) montre qu'il y a bien un transfert d'hydrogène à l'état de transition. La valeur observée est en accord avec un état de transition non linéaire comme celui proposé dans notre mécanisme: en effet dans les réactions qui font intervenir un état de transition cyclique à quatre centres, on a observé des effets isotopiques compris entre 2,5 et 3,3⁴⁴. Notons toutefois que l'effet isotopique observé serait également en accord avec un mécanisme faisant intervenir un transfert d'hydrure-1,2 comme celui proposé par Schrauzer³⁵.

L'examen des valeurs de k, qui sont rassemblées dans le tableau 4, fait apparaître une variation notable de la vitesse avec les substituants en para du groupement phényle. Toutefois, le petit nombre de composés étudiés ne permet pas de tirer de conclusion irréfutable à partir de ces valeurs expérimentales. Des essais de corrélation du type Hammett entre les valeurs de k et les différentes constantes σ (σ_p , σ_p^+ , σ_p^- etc.) rapportées dans la littérature, ne conduisent pas à des résultats satisfaisants. Swain et Lupton⁴⁵ ont montré que l'équation de Hammett pouvait se mettre sous la forme $\log \frac{k}{k_H} = \rho f F + \rho r R$, où F et R sont des constantes caractéristiques de chaque substituant et mesurant leur effet inducteur ou mésomère, f et r des coefficients indépendants du substituant et caractéristiques de la réaction. Cette relation permet d'exprimer toutes les constantes σ utilisées jusqu'à présent en fonction de deux paramètres

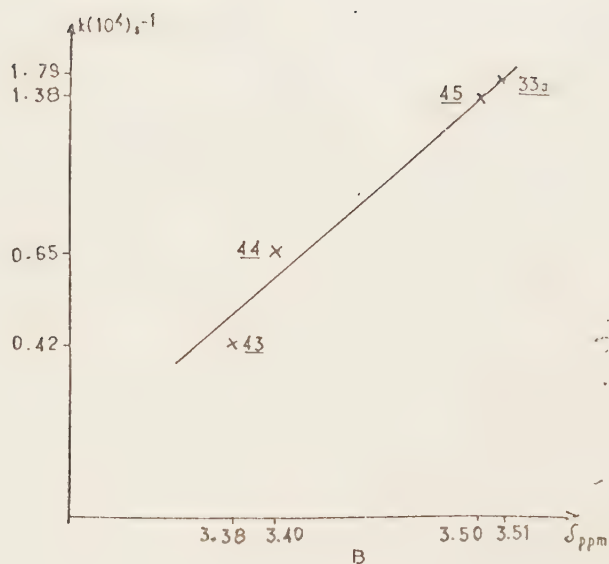
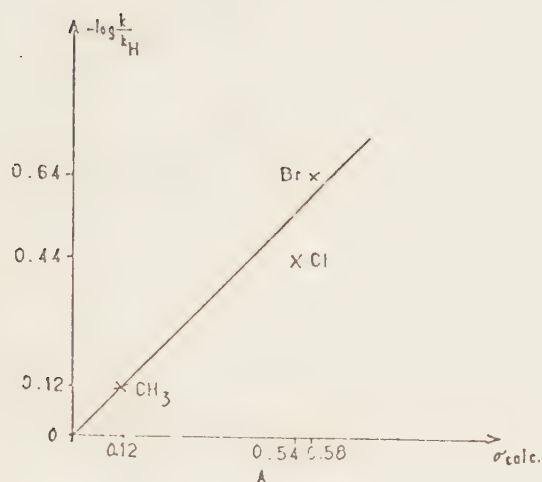
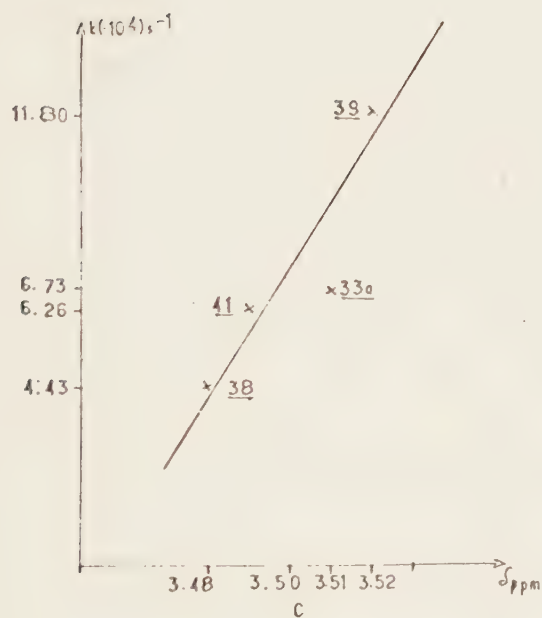


fig. 4



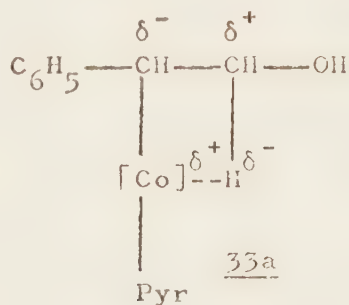
A) Relation entre $-\log \frac{k}{k_H}$ et $\sigma'_{calc.}$

B) Relation entre la constante de vitesse k (301°K) et le déplacement chimique du proton H_1 pour les [aryl-1 hydroxy-2]éthyl(pyridinato) cobaloximes (33a), (45), (44) et (45).

C) Relation entre la constante de vitesse k (312°K) et le déplacement chimique du proton H_1 pour les [hydroxy-2 phényl-1]éthyl cobaloximes (33a), (38), (39) et (41).

F et R. Nous avons essayé d'appliquer cette relation aux données expérimentales dont nous disposons. En supposant $\sigma=1$ nous avons obtenu les valeurs suivantes pour r et f: $r=1,03$ et $f=0,55$. Avec ces valeurs on observe une relation linéaire entre $\log \frac{k}{k_H}$ et les constantes σ ainsi calculées (fig. 4A). Les résultats obtenus montrent que R qui mesure l'effet de résonance des substituants, contribue pour environ 60% à la valeur de σ .

Ceci est confirmé par l'examen des valeurs des déplacements chimiques du proton en C-1 de ces composés: ce proton résonne à champ plus élevé dans les composés (43) et (44) en accord avec un effet donneur du chlore et du brome. La fig. 4B montre qu'il existe également une relation entre les constantes de vitesse et les déplacements chimiques de ce proton. La présence d'un substituant donneur d'électrons par résonance comme le chlore ou le brome diminue la vitesse de fragmentation. Ceci suggère un état de transition dans lequel une charge négative partielle se développe sur le carbone en α du phényle et une charge partielle positive sur le carbone en β .

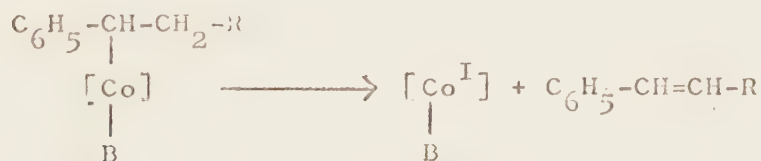


L'examen du tableau 3 montre que la vitesse de fragmentation varie avec la nature de la base axiale. Cet effet trans cinétique n'est pas simple à interpréter car lorsque l'on introduit des bases axiales de basicité différente, on modifie certainement la force de la liaison cobalt-carbone. De plus, il est vraisemblable de penser que le transfert de l'hydrogène

en β sur le cobalt est favorisé par une interaction de cet hydrogène avec certaines orbitales d du cobalt⁴⁶. Un changement de la nature du ligand axial peut avoir pour effet de modifier la force de cette interaction et par suite la vitesse de la fragmentation. On peut toutefois faire deux constations à partir des valeurs figurant dans le tableau 3:

- a) la constante k diminue avec la force de la base,
- b) il existe une relation linéaire (fig. 4C) entre le déplacement chimique du proton H_1 des composés (33a), (38), (39) et (41) et cette constante k.

En conclusion, la rupture de la liaison cobalt-carbone serait donc une rupture hétérolytique, favorisée par la présence d'un noyau benzénique lié au carbone α et susceptible de stabiliser la charge négative partielle qui se développe sur ce carbone à l'état de transition. Des expériences effectuées dans notre laboratoire⁴⁷ ont montré d'une manière générale que les alcoylcobaloximes, qui possèdent un noyau benzénique lié au carbone en α étaient peu stables thermiquement et se fragmentaient à température ordinaire pour donner des oléfines et la cobaloxime (I).



Afin d'avoir une idée sur la stabilité thermique des autres [hydroxy-2] alcoylcobaloximes, nous avons essayé de déterminer approximativement la température à laquelle ces composés se fragmentent.

IV. Fragmentation des [hydroxy-2]alcoylcobaloximes dans le spectromètre de masse

Des expériences préliminaires effectuées sur des [hydroxy-2]alcoyl-

cobaloximes ne possédant pas de groupement phényle sur le carbone en α du cobalt, ont montré que ces composés se fragmentaient à une température supérieure à 100°C. Cette température élevée ne permet pas d'isoler facilement les produits de la fragmentation et par suite rend l'étude de cette réaction difficile. Afin de déterminer approximativement la température minimum $T_{\min.}$ à laquelle se fragmentent les [hydroxy-2]alcoylcobaloximes, nous avons effectué cette fragmentation directement dans un spectromètre de masse: le produit est chauffé préalablement dans l'appareil, avant d'être soumis au bombardement électronique. Si les [hydroxy-2]alcoylcobaloximes se fragmentent de la même manière que les [aryl-1 hydroxy-2]éthylcobaloximes, on doit observer le pic moléculaire de l'aldéhyde ou de la cétone correspondante, à condition que la température soit supérieure à $T_{\min.}$

Nous avons testé la validité de cette méthode avec le produit (33a) et observé le pic moléculaire du phénylacétaldéhyde m/e 120 en introduisant le produit à 40°C. La même expérience effectuée avec le produit (33b) bideutérié en C-2, conduit à un mélange d'aldéhyde monodeutérié (80%) et non deutérié (20%): ces proportions sont approximativement les mêmes que celles obtenues par fragmentation dans le méthanol à 40°C.

Nous avons alors déterminé la température de fragmentation $T_{\min.}$ d'autres [hydroxy-2]alcoylcobaloximes. Les résultats de cette étude figurent dans le tableau 5.

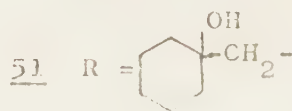
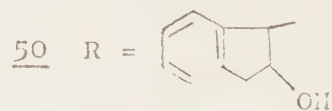
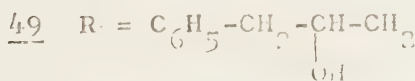
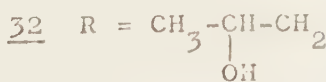
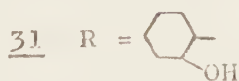
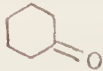
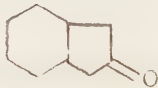


Tableau 5

Température minimum et produits de fragmentation des [hydroxy-2]alcoylcobaloximes.

Composés	T _{min.}	Cétones correspondantes	Pic moléculaire
<u>31</u>	110°		m/e 98
<u>32</u>	150°	$\text{CH}_3 - \underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}} - \text{CH}_3$	m/e 58
<u>49</u>	150°	$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2 - \underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}} - \text{CH}_3$	m/e 134
<u>50</u>	165°		m/e 132

Avec les composés (31), (32), (49) et (50), nous avons observé en plus des pics à m/e 79 et m/e 116 attribuables à la pyridine et à la diméthylglyoxime, le spectre de masse des cétones correspondantes pour des températures supérieures ou égales à 110°. Par contre pour le composé (51) qui ne possède pas d'hydrogène sur le carbone en β du cobalt nous n'avons observé que les pics à m/e 79 et m/e 116.

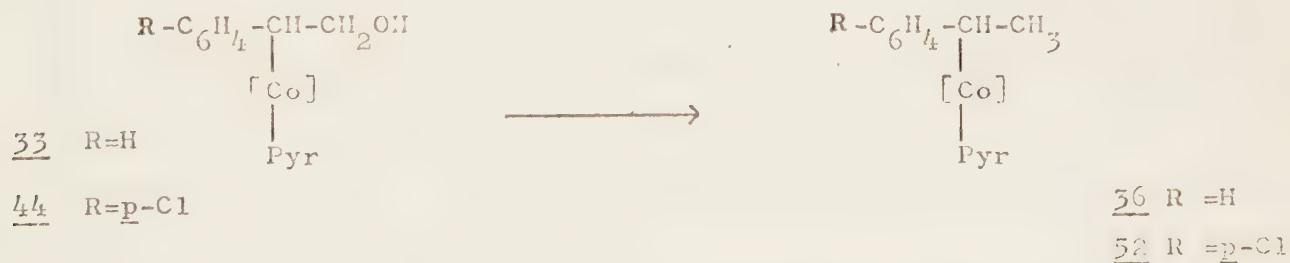
Ces résultats semblent indiquer que la fragmentation des [hydroxy-2]alcoylcobaloximes s'effectuent par un mécanisme identique à celui qui a été démontré pour les [aryl-1 hydroxy-2]éthylcobaloximes. La stabilité plus faible de ces derniers était due à la présence du groupement phényle en position 1.

Il faut noter toutefois que le produit (50) qui possède un noyau aromatique en position α fait exception à la règle puisqu'il se fragmente à température élevée.

HYDROGENOLYSE DE L' [HYDROXY-2 PHENYL-1]ETHYL(PYRIDINATO)COBALOXIME (33)

Le composé (33) est obtenu, comme nous l'avons vu, en faisant agir sur l'oxyde de styrène la (pyridinato)cobaloxime (I) qui est préparée par hydrogénation de la cobaloxime (II). Si la réaction n'est pas arrêtée après consommation de la quantité stoechiométrique d'hydrogène, on constate que l'hydrogénation se poursuit jusqu'à consommation d'un équivalent supplémentaire. Le produit isolé à la fin de cette réaction n'est pas le complexe (33) mais la [phényl-1]éthyl(pyridinato)cobaloxime (36). La structure de ce produit a été prouvée par comparaison avec un échantillon authentique préparé par réaction de la (pyridinato)cobaloxime (I) sur le styrène²⁶.

Au cours de la réaction le groupement OH en C-2 du composé (33) est donc hydrogénolysé. Cette hydrogénolyse peut également être effectuée par le borohydrure de sodium: la réduction du composé (33) par NaBH_4 dans le méthanol conduit également au composé (36). Cette réaction semble générale pour les [aryl-1 hydroxy-2]éthylcobaloximes: par exemple le composé (44) est réduit par NaBH_4 en (52).



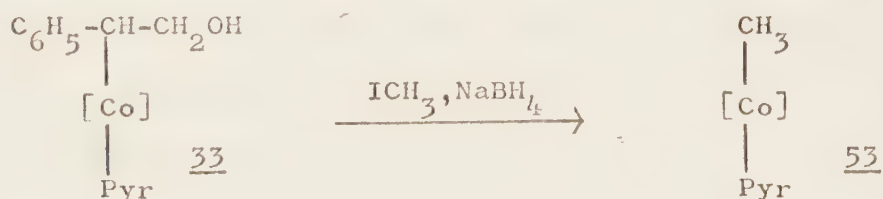
Au cours de ces réductions la solution prend une couleur vert foncé, ce qui suggère la formation intermédiaire de cobaloxime (I).

Pour préciser le mécanisme de cette réaction d'hydrogénolyse assez inattendue, nous avons effectué les trois expériences suivantes:

a) Lorsque l'on réduit le composé (44) par NaBD_4 dans le méthanol ordinaire, on obtient le produit (52) dépourvu de deutérium. Ce résultat montre qu'au cours de la réaction il n'y a pas une substitution directe de l'OH en C-2 par un ion hydrure.

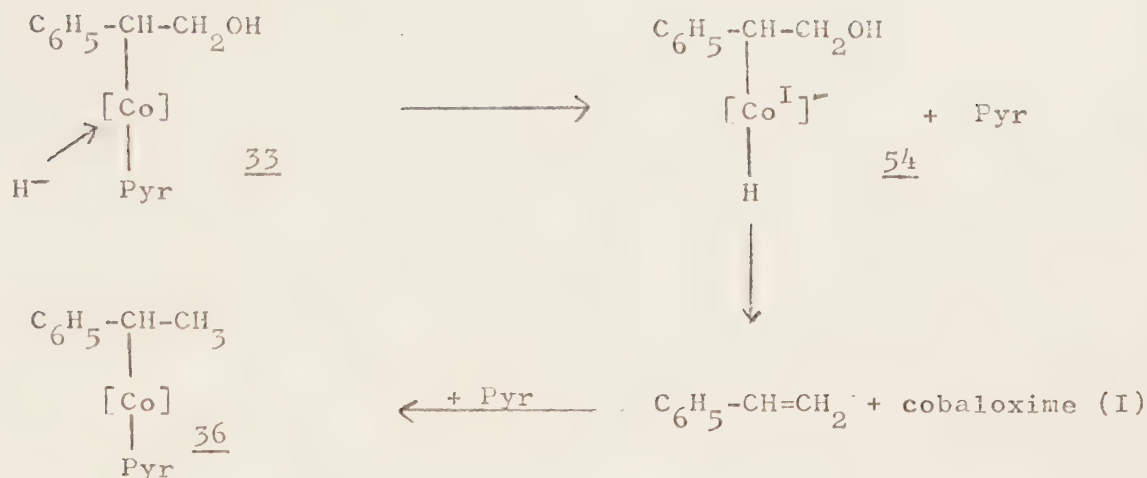
b) Afin de montrer s'il y avait rupture de la liaison cobalt-carbone au cours de l'hydrogénolyse, nous avons préparé le produit (33) optiquement actif et nous l'avons réduit par le borohydrure de sodium, le complexe (36) obtenu était dépourvu de pouvoir rotatoire, ce qui implique une coupure intermédiaire de la liaison cobalt-carbone.

c) Si l'on effectue la réduction du composé (33) en présence d'iodure de méthyle, on récupère non pas le produit d'hydrogénolyse (36) mais la méthyl(pyridinato)cobaloxime (53)



Cette expérience montre que la rupture de la liaison cobalt-carbone s'effectue avec formation de cobaloxime (I), qui réagit ensuite avec l'iodure de méthyle pour donner le composé (53).

L'ensemble de ces résultats permet d'envisager le mécanisme suivant pour cette hydrogénolyse:



La première étape serait la substitution de la pyridine par un ion hydrure, pour donner un dérivé du cobalt (I) (54); ce complexe se fragmenterait en styrène et en cobaloxime (I), qui réagiraient ensemble pour donner la [phényl-1]éthyl(pyridinato)cobaloxime (36). Dans le cas de la réduction par l'hydrogène moléculaire, un mécanisme analogue peut être proposé, l'ion hydrure étant fourni par la cobaloxime (I) présente dans la solution.

Bien que ce mécanisme ne soit pas entièrement prouvé, il semble que l'on puisse établir une relation entre l'hydrogénolyse facile du composé (33) et la fragilité de sa liaison cobalt-carbone. D'ailleurs, les autres [hydroxy-2]alcoylcobaloximes qui ne possèdent pas de noyau benzénique lié au carbone C-1, ne subissent pas d'hydrogénolyse dans les mêmes conditions.

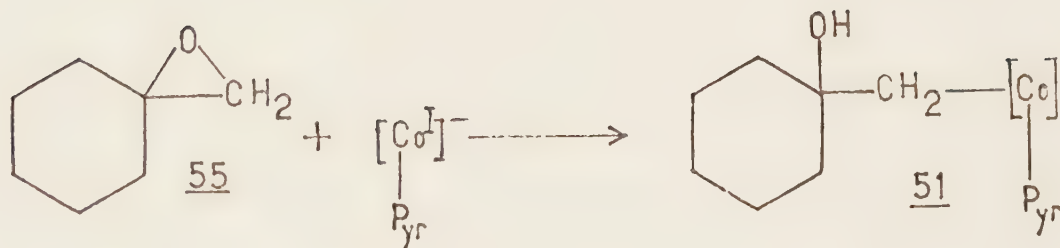
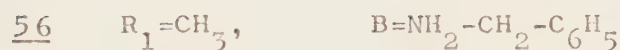
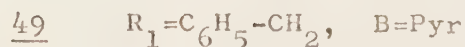
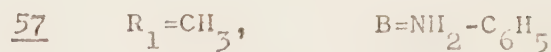
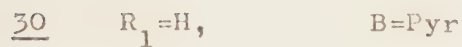
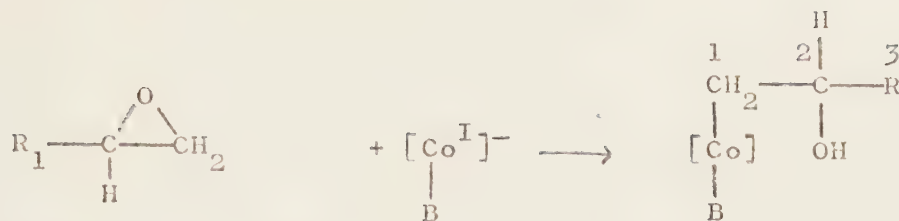
Chapitre III

ETUDE PAR R.M.N. DES [HYDROXY-2]ALCOYLCOBALOXIMES

Jusqu'à présent, nous avons étudié la réactivité chimique de quelques [hydroxy-2]alcoylcobaloximes, mais nous n'avons pas précisé la conformation du groupement organique lié au cobalt. Cette étude peut être effectuée au moyen de la RMN: en effet la présence d'un groupement OH en β du cobalt, confère au(x) proton(s) en C-2 un déplacement chimique nettement différent de ceux des autres protons du groupement alcoyle et par suite rend l'analyse des spectres relativement facile.

Les données de la RMN concernant les [aryl-1 hydroxy-2]éthylcobaloximes figurent dans les tableaux 1a et 1b (p. 25,26). Dans le tableau 6, nous avons rassemblé les résultats des analyses des spectres de RMN de quelques autres [hydroxy-2]alcoylcobaloximes. A notre connaissance, seul le spectre de l'[hydroxy-2]cyclohexyl(pyridinato) cobaloxime (31) a été décrit précédemment³⁶.

Les composés (30), et (32) ont déjà été préparés par Schrauzer³⁵, mais leurs spectres de RMN n'avaient pas été décrits; les composés (51) et (49) ont été préparés par action de la (pyridinato) cobaloxime (I) (35) respectivement sur l'époxy-1,7 méthylcyclohexane (55) et sur le phényl-3 époxy-1,2 propane. La structure de ces



Les composés (56) et (57) ont été préparés par réaction de la (benzylaminato)cobaloxime (I) et de l'(anilinato)cobaloxime (I) avec l'époxy-1,2 propane. Dans les spectres de ces composés les signaux des protons de la base axiale n'ont pas tout à fait les mêmes déplacements que lorsque la base est libre.

Lorsque les [hydroxy-2]alcoylcobaloximes ne contiennent pas de carbone asymétrique les méthyles des anions diméthylglyoximates

Tableau 6

Déplacements chimiques (ppm) et constantes de couplage (Hz) des [hydroxy-2]alcoylcobaloximes

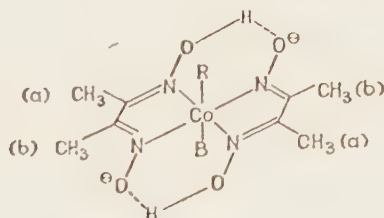
Composés	δ_{H_1}	$\delta_{H'_1}$	δ_{H_2}	$J_{1,2}$	$J_{1',2}$	$J_{1,1'}$	R	$CH_3(DMG)$
<u>30</u>	(tr)1,70	(tr)1,70	(tr)3,05	7,00	7,00			(s)2,17
<u>32</u>	(tr)1,17	(q)2,14	(m)3,30	9,75	1,50	9,75	CH_3 $\delta: (d)1,03$ $J_{2,3}=6,25$	(s)2,15
<u>32</u> (DMSO)	(d)1,42	(d)1,42	(m)3,06	6,00	6,00		CH_3 $\delta: (d)0,98$ $J_{2,3}=6,00$	(s)2,10
<u>51</u>	(s)1,77	(s)1,77					$CH_2(cycle)$ $\delta: (m)1,20$	(s)2,09
<u>49</u>	(tr)1,25	(q)2,12	(m)3,27	9,00	1,25	9,00	$CH_2-C_{6H_5}$ $\delta_{H'_3}: (q)2,74$ $\delta_{H_5}: (q)2,55$ $J_{2,3}=7; J_{3,5}'=5,5;$ $J_{5,7}'=12,50$	(s)2,04 (s)2,08

Tableau 6 (Suite)

Composés	δ_{H_1}	$\delta_{H'_1}$	δ_{H_2}	$J_{1,2}$	$J_{1',2}$	$J_{1,1'}$	B	$CH_3(DMG)$
<u>56</u>	(tr)1,12	(q)1,98	(m)3,12	9,00	1,50	9,00	NH_2 $\delta: (m)2,10$ $CH_2-C_6H_5$ $\delta: (m)3,36$ C_6H_5 $\delta: (m)7,25$ $R:CH_3$ $\delta: (d)1,01$ $J_{2,3}=6,00$	(s)2,25
<u>57</u>	(tr)1,20	(q)1,92	(m)3,08	9,50	1,00	9,00	NH_2 $\delta: (m)4,16$ C_6H_5 $\delta: (m)6,60$ $\delta: (m)7,19$ $R:CH_3$ $\delta: (d)0,97$ $J_{2,3}=6,00$	(s)2,01

Abbreviations: voir tableaux 1b p.26.

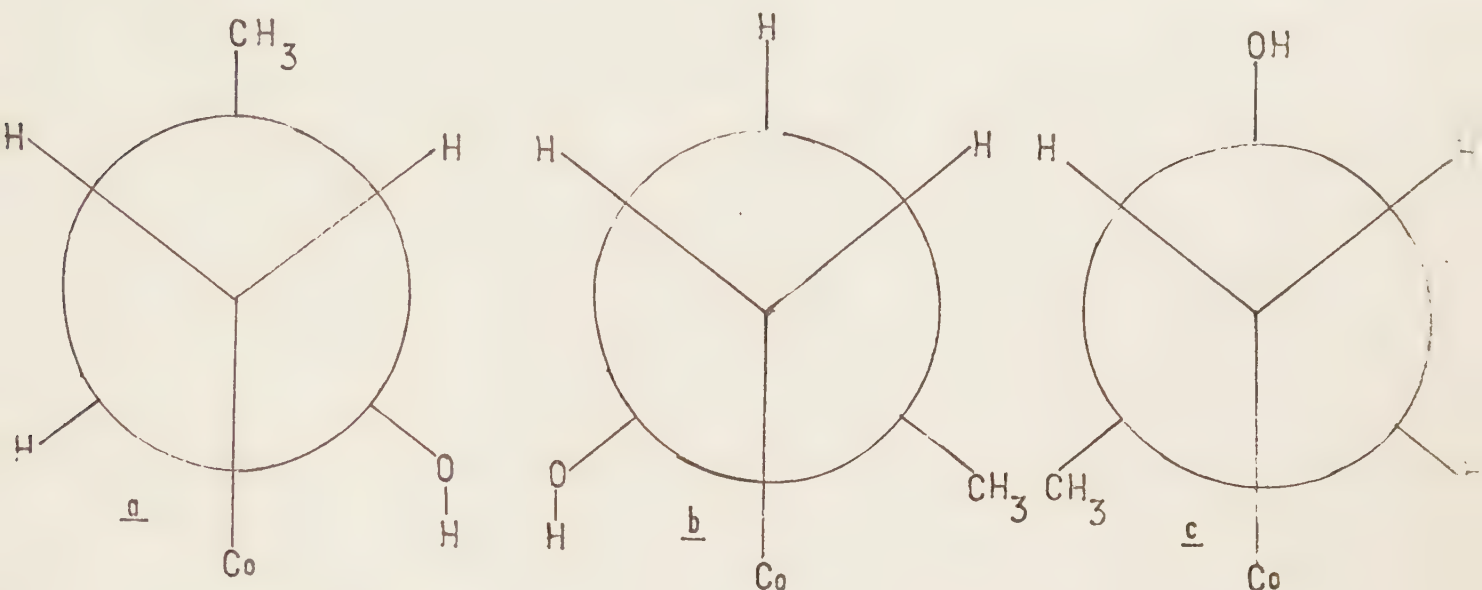
résonnent en donnant un singulet; c'est le cas des composés (30) et (51). Par contre lorsque la molécule contient un carbone asymétrique comme dans les [aryl-1 hydroxy-2]éthylcobaloximes et les composés (31) et (49), on observe un dédoublement du pic de ces protons. Seuls, les [hydroxy-2]propylcobaloximes font exception à cette règle. La non-équivalence magnétique de ces méthyles peut s'expliquer de la manière suivante: lorsque la molécule ne contient pas de centre d'asymétrie, les méthyles a) et b) sont énantiotopes et doivent avoir le même déplacement chimique. Par contre si le complexe possède un centre d'asymétrie, ces méthyles deviennent diastéréotopes et on doit observer deux singulets correspondant respectivement aux méthyles a) et b).



En ce qui concerne le groupement alcoyle lié au cobalt, l'examen des valeurs du tableau 6 permet de préciser la conformation la plus probable pour ce groupement. Nous étudierons plus en détail le spectre de 1'[hydroxy-2]propyl(pyridinato)cobaloxime (32) (fig. 5).

On constate tout d'abord que les deux protons en C-1 sont inéquivalents et qu'ils sont couplés avec des constantes de couplage très différentes avec les protons en C-2. Cette observation suggère que le groupement hydroxy-2 propyle est fixé dans une conformation bien déterminée. En effet, dans le cas contraire, l'inéquivalence des deux protons en C-1 devrait être moins prononcée et les constantes de couplage

$J_{1,2}$ et $J_{1',2}$ devraient avoir des valeurs voisines. Parmi les trois conformations possibles a), b) et c) que peut adopter ce groupement la conformation a) nous semble la plus probable.



En effet, cette conformation est en accord avec les données de la RMN, la constante $J_{1,2}$ devant avoir une valeur élevée (9 à 10 Hz) puisque ces deux protons sont situés en trans l'un par rapport à l'autre.

La stabilité plus grande de cette conformation (fig. 5) par rapport aux deux autres, seraient due à la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'OH en C-2 et les fonctions oxygénées des ligands équatoriaux.

Une confirmation de cette hypothèse est fourni par l'examen du spectre de ce produit dans le diméthylsulfoxyde deutérié. Ce solvant est connu pour former des liaisons hydrogènes solides avec des groupements OH et par conséquent on doit s'attendre à observer une conformation différente de ce composé dans CDCl_3 et dans le DMSO. Effectivement, le spectre mesuré dans le DMSO est nettement différent de celui mesuré dans CDCl_3 : les protons H_1 et $\text{H}_{1'}$ sont équivalents et couplés au proton H_2 avec la même constante de couplage $J_{1,2} = 7\text{Hz}$. Ces

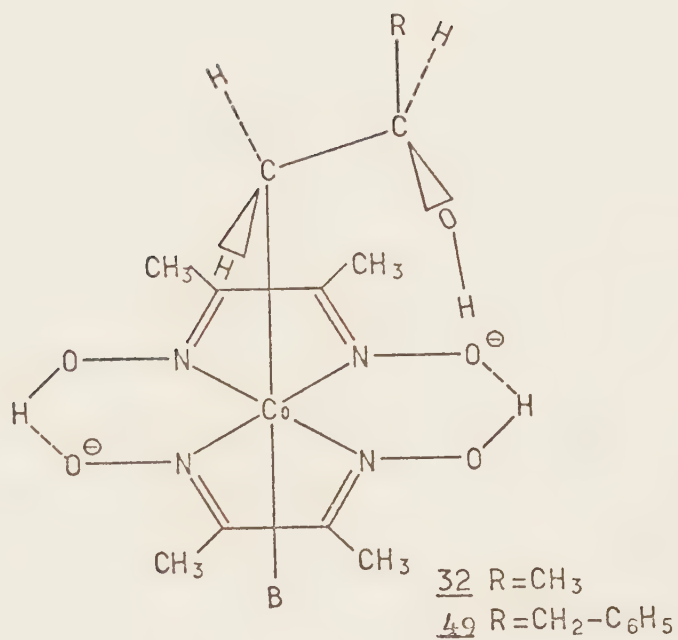


fig. 5

Conformation de 1' [hydroxy-2]propyl(pyridinato)cobaloxime et de 1' [hydroxy-2 phényl-3]propyl(pyridinato)cobaloxime.

protons ont un déplacement chimique qui est approximativement la moyenne des déplacements chimiques dans CDCl_3 .

Ces modifications suggèrent que dans le DMSO la conformation a) n'est plus privilégiée, mais que les trois conformations ont des énergies à peu près identiques.

En ce qui concerne 1' [hydroxy-2 phényl-5]éthyl(pyridinato)cobaloxime (49) (fig. 5), les déplacements chimiques et les constantes de couplage des protons H_1 , H'_1 et H_2 sont voisins de ceux observés dans le composé précédent, ce qui suggère pour ce complexe une conformation identique autour de la liaison C-1,C-2.

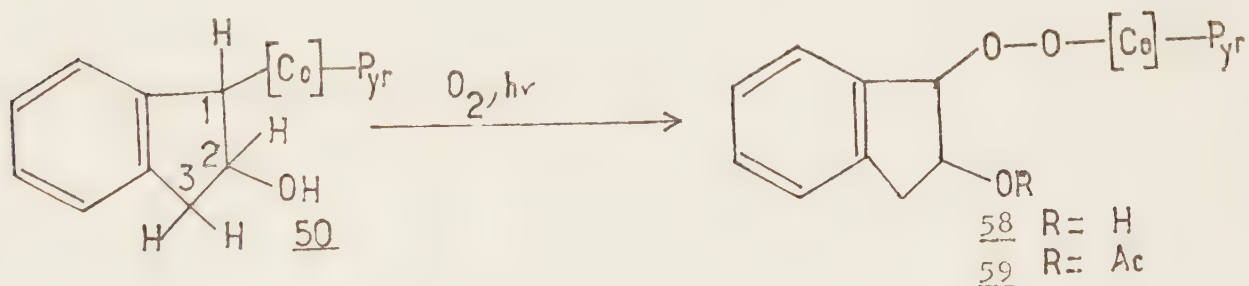
L'examen des spectres de RMN des produits (30) et (51) ne permet pas de préciser la conformation du groupement alcoyle dans ces dérivés. En effet, l'absence de centre asymétrique rend les protons en C-1 magnétiquement équivalents, ce qui ne permet pas de mettre en évidence une conformation privilégiée.

Par contre, il semble que dans les [aryl-1 hydroxy-2]éthylcobaloximes, le groupement OH en C-2 soit lié intramoléculairement aux fonctions oxygénées des ligands équatoriaux. En effet les deux hydrogènes en C-2 sont non-équivalents et l'un d'entre eux est couplé avec le proton H_1 avec une constante de couplage élevée ($J=8,5 \text{ Hz}$) l'autre étant couplé avec une constante beaucoup plus faible ($J=4,0 \text{ Hz}$)*. (tableaux 1a et 1b). Pour ces produits nous n'avons pas pu prouver de manière formelle que cette conformation était la plus stable.

* Les protons H_1 , H'_1 et H_2 des [aryl-1 hydroxy-2]éthylcobaloximes forment un système ABC et les valeurs de J sont seulement approximatives.

Cas de 1'["hydroxy-2]indanyl-1(pyridinato)cobaloxime (50)

Ce composé a été préparé par action de la (pyridinato)cobaloxime (I) sur l'époxy-indane. L'insolubilité du complexe (50) dans les solvants organiques, n'a pas permis d'obtenir son spectre de RMN. Sa structure a été déterminée de la manière suivante: l'irradiation de ce produit par de la lumière visible en présence d'oxygène a fourni le complexe peroxydique (58) qui a été acétylé par le mélange chlorure d'acétyle/pyridine. Dans le complexe peroxo (58) les deux protons H_1 et H_2 sont superposés et apparaissent à 4,60 ppm. Dans le dérivé acétylé (59), on observe un doublet ($J_{1,2}=1,5$ Hz) à 4,60 ppm. et un doublet de triplets ($J_{1,2}=1,5$ Hz; $J_{2,3}=2$ Hz; $J_{2,3'}=6,25$ Hz) centré à 5,46 ppm. La multiplicité de ce dernier signale indique qu'il doit être attribué au proton H_2 , couplé avec les protons H_1 , H_3 et $H_{3'}$, et son déplacement chimique prouve que le groupement acétate est fixé en C-2.



Dans les complexes (50) et (60) le groupement OH est donc bien fixé sur ce carbone.

Mais bien que dans ce complexe (50) le carbone C-1 soit substitué par un noyau benzénique, la température nécessaire à sa fragmentation thermique pour donner l'indanone-2, est beaucoup plus élevée que dans le cas des [aryl-1 hydroxy-2]éthylcobaloximes. Nous n'avons pas pour le moment d'explication à proposer pour le comportement différent de ce complexe.

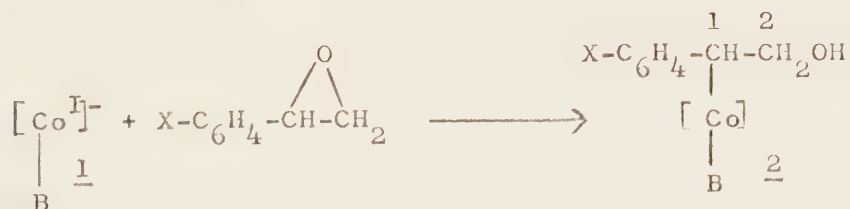
R E S U M E

I. Etude de la fragmentation thermique des [aryl-1 hydroxy-2]éthylcobaloximes

Les cobaloximes sont des complexes octaédriques du cobalt et de la diméthylglyoxime, qui possèdent des propriétés chimiques analogues aux cobalamines. Le rôle biochimique important des alcoylcobalamines nous a amené à étudier la stabilité thermique des cobaloximes et plus particulièrement le mécanisme de la rupture thermique de la liaison cobalt-carbone des [aryl-1 hydroxy-2]éthylcobaloximes (2).

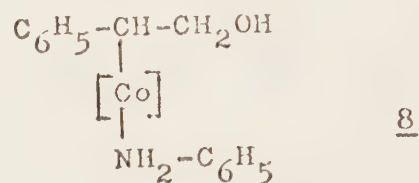
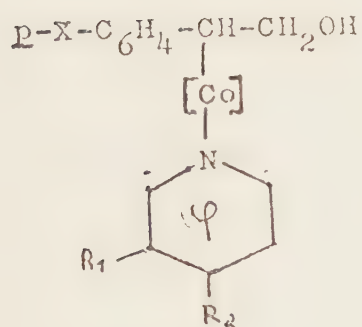
1) Préparation et structure des [aryl-1 hydroxy-2]éthylcobaloximes

Ces composés ont été préparés par action des complexes du cobalt (I), les cobaloximes (I) sur des oxydes de styrène.



Leur structure a été déterminée par RMN. Les différents composés que nous avons préparés sont assemblés dans le tableau 1:

Tableau 1



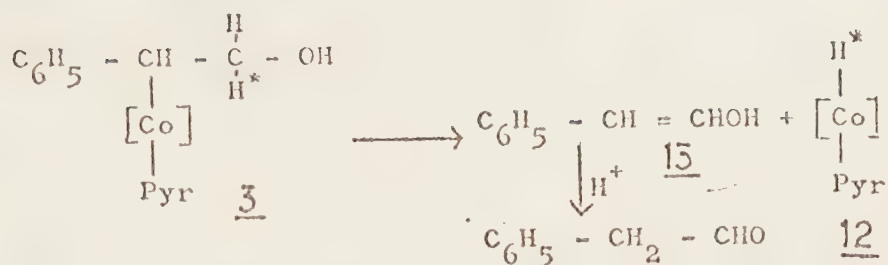
Composés	X	R ₁	R ₂
<u>3</u>	H	H	H
<u>4</u>	H	H	OC ₂ H ₅
<u>5</u>	H	CN	H
<u>6</u>	H	H	Br

Composés	X	R ₁	R ₂
<u>7</u>	H	CH ₃	H
<u>9</u>	Br	H	H
<u>10</u>	Cl	H	H
<u>11</u>	CH ₃	H	H

2) Fragmentation thermique

Tous ces produits se fragmentent à température ordinaire pour donner la cobaloxime (I) correspondante et le phénylacétaldéhyde substitué ou non en para du groupement phényle.

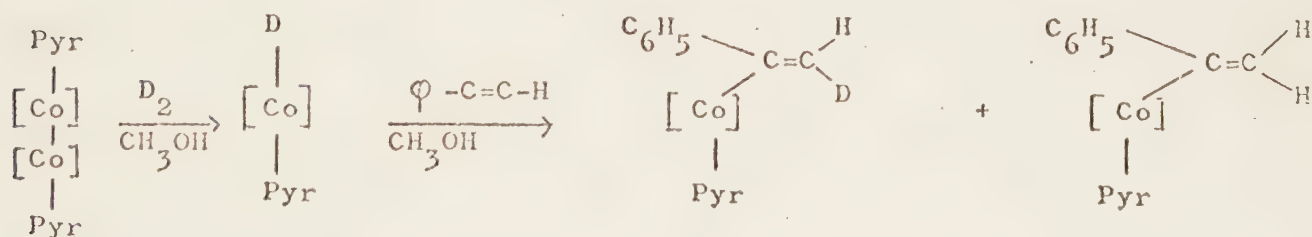
Les résultats des expériences effectuées montrent qu'au cours de la thermolyse la rupture de la liaison cobalt-carbone s'accompagne du transfert de l'un des hydrogènes du carbone C-2 sur le cobalt, pour donner l'hydruure de la cobaloxime (1) (12) et l'énol (15) qui par protonation se transforme en aldéhyde.



L'étude du mécanisme de cette réaction comprend trois parties:

a) Mise en évidence de la formation intermédiaire de l'énol du phénylacétaldéhyde: la thermolyse du produit (3) bideutérié sur le carbone en C-2 conduit à la formation d'aldéhyde monodeutérié.

b) Mise en évidence de l'hydrure des cobaloximes (I). Avant de voir si cet hydrure se formait intermédiairement au cours de la réaction, il était indispensable de prouver par voie chimique son existence, ce qui n'avait pas pu être réalisé jusqu'à présent. En étudiant le mécanisme de l'addition des cobaloximes (I) aux composés acétyléniques, nous avons pu montrer que le produit (14) résultait bien de l'addition de l'hydrure (12) à la triple liaison du phénylacétylène.



Si l'on effectue la fragmentation thermique du composé (3) bideutérié en C-2 en présence de phénylacétylène, il se forme de l' α -styryl-(pyridinato)cobaloxime (14) monodeutérié en accord avec la formation intermédiaire de l'hydrure (12).

L'hydrogénolyse du produit (3) optiquement actif conduit au produit (16) racémique. Au cours de cette réaction il y aurait donc coupure de la liaison cobalt-carbone avec formation de styrène et réaction de ce dernier avec la cobaloxime (I) formée pour donner le produit (16).

III. Etude par RMN de quelques[hydroxy-2]alcoylcobaloximes

Cette étude a permis de préciser leur conformation probable. L'état conformationnel le plus stable semble être celui où le groupement OH en β du cobalt forme une liaison hydrogène intramoléculaire avec les fonctions oxygénées portées par les ligands équatoriaux.

TECHNIQUES UTILISEES

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide de la platine de Leitz, sous microscope et sont corrigés.

La pureté de tous les composés a été vérifiée par chromatographie sur plaque de gel de silice, (Merk). Les dérivés pyrimidiques ont été chromatographiés sur plaque de cellulose fluorescente "Avicel N° 1440 LS 254" Schleicher-Schull.

Les spectres de R.M.N. ont été mesurés à la fréquence de 60 MHz sur un appareil Varian A-60 ou T-60 par Mme L. Alais. Les déplacements chimiques sont mesurés en δ (ppm) à partir de la raie du tétraméthylsilane prise comme zéro de référence.

Les spectres de masse ont été mesurés sur un appareil MS-9 (AEI-Manchester) en introduction directe par M.M. Cosson et Bardey, et sur un appareil "Atlas CH₄" par M. Bérenger, dans le service de l'institut sous la direction de M. B. Das.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur le polarimètre "Quick polarimètre" de Roussel et Jouan à la raie D du sodium.

Les spectres ultra-violets ont été mesurés sur un appareil Unicam SP 700 par Mme. Picot.

Les microanalyses élémentaires ont été réalisées sous la direction de Mlle Muller, par le laboratoire central de microanalyse de l'institut.

Les distillations sur des quantités inférieures à 0,5 g ont été effectuées dans des tubes à boules.

Les amines utilisées au cours de ce travail étaient des produits commerciaux.

Les époxydes nécessaires à la préparation des [hydroxy-2]alcoyl-cobaloximes étaient commerciaux, à l'exception du chloro-4' styrène, du bromo-4' styrène, du méthyl-4' styrène, du phényl-3 époxy-1,2 propane et de l'époxy-1,2 indane, qui ont été préparés à partir des dérivés éthyléniques correspondants par la méthode de Vilkas⁴⁸.

Les cobaloximes (I), (II) et (III) ont été préparées selon les méthodes décrites par Schrauzer¹⁸.

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E

I. Préparation des [aryl-1 hydroxy-2]éthylcobaloximes

La préparation des [hydroxy-2]alcoylcobaloximes a été effectuée en utilisant la méthode de Schrauzer²⁶. Nous exposerons plus en détail cette méthode dans le cas de la synthèse de 1' [hydroxy-2 phényl-1]éthyl (pyridinato)cobaloxime (33). Les autres complexes ont tous été obtenus de la même manière.

[Hydroxy-2 phényl-1]éthyl(pyridinato)cobaloxime (33a)

0,952 g de $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (4 mmoles) et 0,928 g de diméthylglyoxime sont mis en suspension dans 20 ml de méthanol sous azote, dans un appareil d'hydrogénation. Après addition de 1 ml de NaOH 8N et de 0,314 ml de pyridine, on agite la suspension pendant 15 minutes. La suspension de cobaloxime (II) est alors additionnée de 0,25 ml de NaOH 8N et de 1 ml d'oxyde de styrène (8,75 mmoles). L'azote est remplacé par de l'hydrogène et le mélange est agité vigoureusement à température ordinaire. Après consommation de 45 ml d'hydrogène (2 mmoles), on arrête la réaction en neutralisant la solution avec de l'acide acétique. L'addition de 30 ml d'eau provoque la formation d'un précipité orange abondant, qui est essoré, lavé à l'eau puis à l'éther de pétrole, enfin séché sous vide en présence de P_4O_{10} . On recueille ainsi 1,270 g d' [hydroxy-2 phényl-1]éthyl(pyridinato)cobaloxime (33a) analytiquement pur (rendement 68%).

Anal.: Calc. pour $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_5\text{Co}$: C, 51,53; H, 5,72; N, 14,31.
Trouvé : C, 51,21; H, 5,70; N, 14,22.

[Hydroxy-2 phényl-1]éthyl(pyridinato)cobaloxime(D₂-2) (35b)

Ce composé a été préparé à partir de l'oxyde de styrène (D₂-1)

Préparation de l'oxyde de styrène (D₂-1)

Phényl-2 éthanediol-1,2 (D₂-1)

5,24 g de mandélate de méthyl racémique (31,6 mmoles) dissous dans 70 ml d'éther anhydre sont ajoutés goutte à goutte à une suspension de 1,85 g (44 mmoles) de LiAlD₄ dans 150 ml d'éther anhydre refroidi à 0°C. Lorsque l'addition est terminée, le mélange est porté à reflux pendant 2h30. L'excès de LiAlD₄ est détruit par addition de 50 ml d'acétate d'éthyle. On ajoute à froid 100 ml d'une solution saturée de carbonate de potassium. Le précipité formé est essoré, rincé abondamment avec de l'acétate d'éthyle puis avec de l'eau. La partie aqueuse est extraite en continu par de l'éther. L'extract à l'acétate d'éthyle et l'extract éthéré sont réunis et séchés sur Na₂SO₄. Après évaporation sous vide des solvants, on recueille 3,77 g de phényl-2 éthanediol-1,2 (D₂-1) (rendement 85%) F: 64-65°C (Lit: 67°C).
Spectre de R.M.N.: δ4,67 ppm , singulet (CH-OH); δ3,55 ppm , singulet (OH); δ7,17 ppm , singulet (C₆H₅).

Spectre de masse: M⁺ 140; m/e 139 (M⁺ du produit monodeutéié).

L'intensité de ce dernier représente 30% de l'intensité du pic à m/e 140.

Phényl-2 O-tosyl-1 éthanediol-1,2(D₂-1)

A une solution de 2,58 g (18,4 mmoles) de phényl-2 éthanediol-1,2 (D₂-1) dans 16 ml de pyridine anhydre refroidie à -30°C, on ajoute lentement (30 minutes), en agitant, une solution de 3,68 g (19,3 mmoles) de chlorure de p-toluènesulfonyl dans 26 ml de pyridine anhydre. La température de la solution est ensuite abaissée à -45°C, et on continue d'agiter pendant 2h. Puis on laisse revenir lentement à température

ordinaire. Au bout de 40 heures, on ajoute de la glace et on extrait le produit par le chlorure de méthylène. L'extrait est lavé jusqu'à pH acide par une solution à 30% de sulfate acide de potassium, puis jusqu'à pH basique par une solution saturée de bicarbonate de sodium et finalement jusqu'à pH neutre par de l'eau. On sèche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant sous vide. On obtient ainsi 4,679 g de monotosylate (rendement 86%) sous forme d'une huile incolore dont la chromatographie sur plaque indique qu'elle est homogène.

Anal.: Calc. pour $C_{15}H_{16}O_4S$: C, 61,64; H, 5,48; S, 10,95.

Trouvé : C, 61,72; H, 5,50; S, 10,43.

Spectre de R.M.N.: δ 2,40 ppm, singulet (CH_3 :tosyle); δ 3,02 ppm, singulet (OH); δ 4,80 ppm, quadruplet ($\underline{CH}$ -OH); δ 7,18 ppm, singulet (C_6H_5); δ 7,58 ppm, multiplet (C_6H_4 :tosyle).

Spectre de masse: M^+ 294; m/e 275= M^+ -19 (DOH); m/e 262= M^+ -32 (CD_2O).

Oxyde de styrène (D_2 -1)

1,81 g (6,2 mmoles) de phényl-2 O-tosyl-1 éthanediol-1,2 (D_2 -1), sont dissous dans 72 ml de méthanol anhydre. A cette solution on ajoute 184 mg (8 mmoles) de sodium. Le mélange est agité pendant deux heures dans un bain de glace; après addition d'eau, le produit est extrait par CH_2Cl_2 . L'extrait est lavé par de l'eau jusqu'à neutralité et séché sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, on recueille 702 mg d'oxyde de styrène (D_2 -1) (rendement 95%) caractérisé par ses spectres de masse et de RMN.

Spectre de R.M.N.: δ 3,82 ppm, singulet ($\underline{CH}$); δ 7,28 ppm, singulet (C_6H_5).

On n'observe pas de signaux à 3,10 et 2,75 ppm correspondant au groupement CH_2 de l'oxyde de styrène non deutérié ⁴⁹.

Spectre de masse: M^+ 122; m/e 121= M^+-1 . L'oxyde de styrène mono-deutérié⁴⁹ révèle un pic important à M^+-1 . Par suite le dosage de deutérium par spectrométrie de masse est peu précis.

[Hydroxy-2 phényl-1]éthyl(éthoxy-4' pyridinato)cobaloxime (38)

Préparée à partir de l'oxyde de styrène et de l'éthoxy-4 pyridine, 1,5 g de produit (38) sont obtenus (rendement: 70%).

Anal.: Calc. pour $C_{25}H_{32}N_5O_6Co$: C, 51,78; H, 6,00; N, 13,13.

Trouvé : C, 51,64; H, 5,95; N, 12,93.

[Hydroxy-2 phényl-1]éthyl(cyano-3' pyridinato)cobaloxime (39)

A partir de l'oxyde de styrène et de la cyano-3 pyridine, on a obtenu 849 mg de produit (39) (rendement: 39%).

Anal.: Calc. pour $C_{22}H_{27}N_6O_5Co$: C, 51,36; H, 5,25; N, 16,34.

Trouvé : C, 51,27 ; H, 5,36; N, 16,23.

[Hydroxy-2 phényl-1]éthyl(bromo-4' pyridinato)cobaloxime (40)

Ce produit a été préparé à partir de l'oxyde de styrène et de la bromo-4 pyridine. 1,247 g de produit ont été obtenus (rendement: 55%).

Anal.: Calc. pour $C_{21}H_{27}N_5O_5BrCo$: C, 44,37; H, 4,75; N, 12,32.

Trouvé : C, 44,54; H, 4,61; N, 12,76.

[Hydroxy-2 phényl-1]éthyl(méthyl-3' pyridinato)cobaloxime (41)

L'oxyde de styrène et la méthyl-3 pyridine ont été employés pour la synthèse de ce produit. 1,372 g du produit (41) (rendement: 68%) ont été obtenus.

Anal.: Calc. pour $C_{22}H_{30}N_5O_5Co$: C, 52,48; H, 5,96; N, 13,92.

Trouvé : C, 52,40; H, 5,90; N, 14,01.

[Hydroxy-2(bromo-4' phényl)-1]éthyl(pyridinato)cobaloxime (43)

A partir de la bromo-4' époxy-1,2 styrène et de la pyridine on a obtenu 1,601 g du produit (43) (rendement: 70%)

Anal.: Calc. pour $C_{21}H_{27}N_5O_5BrCo$: C, 44,37; H, 4,75; N, 12,32; Br, 14,7.
 Trouvé : C, 45,86; H, 4,76; N, 12,08; Br, 14,7.

[Hydroxy-2(chloro-4' phényl)-1]éthyl(pyridinato)cobaloxime (44)

On a obtenu à partir du chloro-4' époxy-1,2 styrène et de la pyridine, 1,355 g (rendement: 65%).

Anal.: Calc. pour $C_{21}H_{27}N_5O_5ClCo$: C, 48,14; H, 5,16; N, 13,37.
 Calc. pour $C_{21}H_{27}N_5O_5ClCo, H_2O$: C, 46,54; H, 5,36; N, 12,95.
 Trouvé : C, 46,54; H, 5,01; N, 13,55.

[Hydroxy-2(méthyl-4' phényl)-1]éthyl(pyridinato)cobaloxime (45)

Ce produit a été préparé à partir du méthyl-4' époxy-1,2 styrène et de la pyridine. On a obtenu ainsi 1,124 g (rendement: 56%) de produit (45).

Anal.: Calc. pour $C_{22}H_{30}N_5O_5Co$: C, 52,48; H, 5,96; N, 13,92.
 Calc. pour $C_{22}H_{30}N_5O_5Co, H_2O$: C, 50,67; H, 6,14; N, 13,45.
 Trouvé : C, 50,97; H, 5,96; N, 13,55.

II. Thermolyse de 1'[hydroxy-2 phényl-1]éthyl(pyridinato)cobaloxime (33a)

Mise en évidence de la (pyridinato)cobaloxime (I) et du phényl-acétaldéhyde.

Dans un ballon à trois tubulures parcouru par un courant d'azote 600 mg (1,2 mmoles) du composé (33a) sont dissous à froid dans 10 ml de méthanol. Cette solution, à laquelle on a ajouté 1 ml d'iodeure d'éthyle, est maintenue à 40°C pendant 1h. Après addition d'eau, la solution est extraite par l'éther de pétrole, puis par l'éther.

a) L'extrait par l'éther de pétrole est séché sur sulfate de sodium et le solvant évaporé. On obtient ainsi 127 mg de phényl-acétaldéhyde (rendement: 90%).

Spectre de R.M.N.: δ 9,75 ppm, triplet ($-CH=O$), $J=2,5$ Hz; δ 3,63 ppm, doublet ($-CH_2-$); δ 7,21 ppm, singulet (C_6H_5).

Spectre de masse: M^+ 120; m/e 91= M^+ -29 (CHO)

b) L'extrait étheré est séché sur sulfate de sodium et le solvant évaporé sous vide.

On obtient 277 mg du produit (47) (rendement: 59%). Ce produit était identique à un échantillon authentique (même Rf sur chromatographie en couche mince, même spectre de RMN)⁵⁰.

Préparation de l' α -styryl(pyridinato)cobaloxime (23)

a) Réduction de la(pyridinato)cobaloxime (II) par D_2

A une suspension de 1 mmole de (pyridinato)cobaloxime (II) préparée selon la méthode de Schrauzer¹⁸, on ajoute à 0,25 ml (2 mmoles) de phénylacétylène. Le mélange est agité vigoureusement à température ordinaire sous D_2 , dans un appareil d'hydrogénation. Après consommation de 22,4 ml de D_2 (1 mmole), on arrête la réaction. L'addition de 10 ml d'eau provoque la formation d'un précipité jaune abondant, qui est essoré, lavé à l'eau puis à l'éther de pétrole, enfin séché sous vide en présence de P_4O_{10} . On recueille ainsi 0,715 g d' α -styryl(pyridinato)cobaloxime (23).

Anal.: Calc. pour $C_{21}H_{26}N_5O_4Co$: C, 53,50; H, 5,52; N, 14,85.

Trouvé : C, 53,40; H, 5,30; N, 14,77.

Spectre de R.M.N.: δ 4,23 ppm, doublet (CH cis); δ 4,51 ppm, doublet (CH trans); δ 7,00 ppm, multiplet (C_6H_5); δ 8,50 ppm, multiplet, δ 7,28 ppm, multiplet et δ 7,71 ppm, multiplet (C_5H_5N).

b) Réduction de la chloro(pyridinato)cobaloxime (III) (49) par $NaBD_4$

A une solution contenant 1,6 mmole de (pyridinato)cobaloxime (I), préparée par réduction de la chloro(pyridinato)cobaloxime (III) selon la méthode de Schrauzer¹⁸, on ajoute 2,7 mmole de phénylacétylène.

Le mélange est agité à température ordinaire pendant 2 h. Le précipité formé est essoré et rincé par de l'eau. On obtient 400 mg d' α -styryl-(pyridinato)cobaloxime (23). Ce produit a été identifié par comparaison avec un échantillon authentique (même Rf en chromatographie en couche mince, même spectre de RMN).

Mesures cinétiques

Ces mesures cinétiques ont été effectuées par résonance magnétique nucléaire. Les solutions de cobaloximes ont été préparées en introduisant du CDCl_3 , préalablement dégazé, dans le tube de RMN contenant le produit. Toutes ces manipulations ont été effectuées sous courant d'azote.

Les valeurs des énergies d'activation E_a et des entropies d'activation $\Delta S^\ddagger$ ont été calculées en utilisant l'équation d'Arrhénius

$$E_a = \frac{2,303 \cdot R \cdot T_1 \cdot T_2}{T_1 - T_2} \cdot \log \frac{k_1}{k_2}$$

$$\text{et la relation: } \Delta S^\ddagger = 2,303 \cdot R \left(\log k - \frac{\log e \cdot K}{h} - \log T + \frac{E_a}{2,303 \cdot R \cdot T} \right)$$

où $R = 1,99 \text{ cal/mole} \cdot \text{deg.}$; $h = \text{constante de planck}$; $K = \text{constante de Boltzmann}$; $e = 2,72$; $T = \text{température absolue}$; $k = \text{constante de vitesse de la réaction}$.

La température de l'appareil a été déterminée en mesurant la distance entre le pic de l'OH et le pic du méthyle d'un échantillon de méthanol.

III. Etude de la fragmentation thermique des [hydroxy-2]alcoylcobaloximes dans le spectromètre de masse

[Hydroxy-2]éthyl(pyridinato)cobaloxime (30)

Ce produit³⁵ a été préparé à partir de l'oxyde d'éthylène. Nous

Anal.: Calc. pour $C_{15}H_{24}N_5O_5Co$: C, 43,59; H, 5,86; N, 16,95.

Calc. pour $C_{15}H_{24}N_5O_5Co, H_2O$: C, 41,76; H, 6,03; N, 15,24.

Trouvé : C, 41,41; H, 5,60; N, 15,34.

[Hydroxy-2]cyclohexyl(pyridinato)cobaloxime (31)

L'oxyde de cyclohexène a été utilisé pour la préparation de ce produit. On obtient 608 mg du composé (31)³⁵ (rendement: 33,2%).

Anal.: Calc. pour $C_{19}H_{30}N_5O_5Co$: C, 48,82; H, 6,42; N, 14,99.

Trouvé : C, 48,15; H, 6,33; N, 15,02.

[Hydroxy-2]propyl(pyridinato)cobaloxime (32)

Préparée à partir de l'oxyde de propylène, 793 mg du produit (32)³⁵ ont été obtenus, (rendement: 46,7%).

Anal.: Calc. pour $C_{16}H_{26}N_5O_5Co$: C, 44,91; H, 6,21; N, 16,44.

Trouvé : C, 44,97; H, 6,17; N, 16,35.

[Hydroxy-2 phényl-3]éthyl(pyridinato)cobaloxime (49)

Ce produit a été préparé à partir du phényl-3 époxy-1,2 propane et de la pyridine. On recueille ainsi 1,510 g du produit (49) (rendement: 75%).

Anal.: Calc. pour $C_{22}H_{30}N_5O_5Co$: C, 52,48; H, 5,96; N, 13,91.

Trouvé : C, 52,74; H, 6,06; N, 14,21.

[Hydroxy-2]indanyl-1(pyridinato)cobaloxime (50)

1,185 g (rendement 79%) du produit (50) ont été obtenus à partir de l'époxy-indane et de la pyridine.

Anal.: Calc. pour $C_{22}H_{20}N_5O_5Co$: C, 52,69; H, 5,58; N, 13,97.

Trouvé : C, 52,79; H, 5,60; N, 14,04.

[Hydroxy-1 cyclohexyl]méthyl(pyridinato)cobaloxime (51)

Pour préparer ce produit on a utilisé l'époxy-1,7 méthylcyclohexane et la pyridine. On a obtenu ainsi 558 mg (rendement: 29%) du produit (51).

Anal.: Calc. pour $C_{20}H_{32}N_5O_5Co$: C, 49,90; H, 6,55; N, 14,55.

Trouvé : C, 49,93; H, 7,10; N, 14,51.

[Hydroxy-2]propyl(benzylaminato)cobaloxime (57)

Préparée à partir de l'oxyde de propylène et de la benzylamine avec un rendement de 26%.

Anal.: Calc. pour $C_{18}H_{30}N_5O_5Co$: C, 47,46; H, 6,59; N, 15,40.

Trouvé : C, 47,34; H, 6,70; N, 15,55.

[Hydroxy-2]propyl(anilinato)cobaloxime (58)

Préparée à partir de l'oxyde de propylène et de l'aniline avec un rendement de 9%.

Anal.: Calc. pour $C_{17}H_{23}N_5O_5Co$: C, 46,26; H, 6,35; N, 15,87.

Trouvé : C, 46,22; H, 6,73; N, 15,56.

Spectres de masse des produits de fragmentation de quelques

[hydroxy-2]alcoylcobaloximes

Composés	Produit de la thermolyse	Tmin.	Pics observés
<u>31</u>		110°	m/e 98 (M^+) m/e 70 ($M^+ - CO$)
<u>32</u>	$CH_3 - C(=O) - CH_3$	150°	m/e 58 (M^+)
<u>33</u>	$C_6H_5 - CH_2 - CH=O$	40°	m/e 120 (M^+) m/e 91 ($M^+ - CHO$)
<u>49</u>	$C_6H_5 - CH_2 - C(=O) - CH_3$	150°	m/e 134 (M^+) m/e 91 ($M^+ - CH_3CO$)
<u>50</u>		165°	m/e 132 (M^+) m/e 104 ($M^+ - CO$)

IV. Hydrogénolyse de 1' [hydroxy-2 phényl-1]éthyl(pyridinato)
cobaloxime (33a)

a) Réduction par H_2

A une suspension de 2 mmoles de (pyridinato)cobaloxime (II) préparée selon Schrauzer¹⁸, on ajoute 0,25 cc de NaOH 8N, 0,23 ml d'oxyde de styrène et 15 ml de méthanol. Le mélange est agité vigoureusement sous hydrogène. La réaction est arrêtée après consommation de 67 ml (3 mmoles) d'hydrogène par addition de 30 ml de H_2O . Le précipité formé est essoré, lavé par l'eau et l'éther de pétrole et séché sous vide sur P_4O_{10} . On recueille ainsi 829 mg (rendement 87%) de produit analytiquement pur, [phényl-1]éthyl(pyridinato)cobaloxime (36).

Anal.: Calc. pour $C_{21}H_{23}N_5O_4Co$: C, 53,28; H, 5,92; N, 14,80.

Trouvé : C, 53,35; H, 5,98; N, 14,65.

Spectre de R.M.N.: δ 0,60 ppm, doublet ($-CH_3$); δ 1,95 ppm, singulet (CH_3 , DMG); δ 3,50 ppm, multiplet (CH); δ 7,02 ppm, multiplet (C_6H_5); δ 7,21 ppm, multiplet, δ 7,50 ppm, doublet et δ 8,37 ppm, doublet (C_5H_5N).

b) Réduction par $NaBH_4$

Dans un ballon à trois tubulures, refroidit par un bain de glace, on agite vigoureusement sous azote une suspension de 80 mg d'[hydroxy-2 phényl-1]éthyl(pyridinato)cobaloxime (33a) et de 20 mg de $NaBH_4$ dans 5 ml de MeOH. Après 15 minutes on arrête la réaction par addition de 10 ml d'eau. On essore le précipité formé, on lave par l'eau et l'éther de pétrole et on sèche sous vide sur P_4O_{10} . On recueille ainsi 49 mg (rendement: 65%) du produit (36), identifié par comparaison avec un échantillon authentique.

c) Réduction par NaBH_4 en présence d'iodure de méthyle

La même réaction effectuée en présence de 1 ml d'iodure de méthyle, conduit à 45 mg (rendement: 74%) de méthyl(pyridinato)cobaloxime (55), identifiée par son spectre de RMN et son Rf en chromatographie sur couche mince.

Préparation de 1' [hydroxy-2 phényl-1]éthyl(pyridinato)
cobaloxime (35) optiquement actif

Ce produit a été préparé à partir de l'acide D + mandélique en utilisant la même séquence de réactions que pour la préparation du produit (33b) bideutérié en C-2.

L'acide D + mandélique est estérifié par le diazométhane pour donner le mandélate de méthyle qui est réduit par LiAlH_4 pour donner le phényl-2 éthanediol-1,2. Le diol est tosylé et fourni le phényl-2 O-tosyl-1 éthanediol-1,2.

$F = 63-64^\circ\text{C}$ $[\alpha]_D^{24} = -44^\circ$ (C=1, CHCl_3)

Le tosylate est traité par NaOMe pour former l'oxyde de styrène:

$[\alpha]_D^{24} = -29^\circ$ (C=1, CHCl_3)

Enfin par la méthode de préparation habituelle on obtient 1' [hydroxy-2 phényl-1]éthyl(pyridinato)cobaloxime (35).

$[\alpha]_D^{25} = +90^\circ$ (C=1, CHCl_3)

Réduction par NaBH_4 de 1' [hydroxy-2(chloro-4')phényl-1]éthyl
(pyridinato)cobaloxime (44)

100 mg du produit (44) sont réduits dans MeOH à froid par 25 mg de NaBH_4 . Après isolement on obtient 57 mg (rendement: 60%) de [(chloro-4')phényl-1]éthyl(pyridinato)cobaloxime (52).

Anal.: Calc. pour $C_{21}H_{27}N_5O_4ClCo$: C, 49,65; H, 5,32; N, 13,79.

Calc. pour $C_{21}H_{27}N_5O_4ClCo, H_2O$: C, 47,95; H, 5,52; N, 13,32.

Trouvé : C, 48,24; H, 5,11; N, 13,24.

Spectre de R.M.N.: δ 0,55 ppm, doublet ($-CH_3$); δ 1,95 ppm, singulet (CH_3 , DMG); δ 3,47 ppm, quadruplet ($-\underline{CH}-$); δ 6,98 ppm, multiplet (C_6H_4); δ 7,29 ppm, multiplet, δ 7,62 ppm, doublet et δ 8,42 ppm, doublet (C_5H_5N).

R E F E R E N C E S

1. E.L. Rickes, N.G. Brink, F.R. Koniuszy, T.R. Wood et K. Folkers, Science, 107, 396, (1948)
2. E.L. Smith et L.F.J. Parker, Biochem. J., 43, (1948)
3. D.C. Hodgkin, J. Pickworth, J.H. Robertson, K.N. Trueblood, R.J. Prösen, J.G. White, R. Bonett, J.R. Cannon, A.W. Johnson, I. Sutherland, A.R. Todd et E.L. Smith, Nature, 176, 325, (1955)
4. D.C. Hodgkin, J. Kamper, M. Mackay, J. Pickworth, K.N. Trueblood et J.G. White, Nature, 178, 64, (1956)
5. H.A. Barker, H. Weissbach et R.D. Smyth, Proc. Nat. Sci., 44, 1093, (1958)
6. H. Weissbach, J.I. Toohey et H.A. Barker, Proc. Nat. Acad. Sci., 45, 521, (1959)
7. J.I. Toohey et H.A. Barker, J. Biol. Chem., 236, 560, (1961)
8. P.G. Lenhert, D. Crowfoot et D.C. Hodgkin, Nature, 192, 937, (1961)
9. H.A. Barker, Biochem. J., 105, 1, (1967)
10. H.P.C. Hogenkamp, Annual Review of Biochemistry, 37, 225, (1968)
11. F.M. Huennekens, Folate and B₁₂ Coenzymes, Singer Ed. Interscience, 439, (1968)
12. R.H. Abeles et B. Zagalak, J. Biol. Chem., 241, 1245, (1966)
13. P. Frey et R.H. Abeles, J. Biol. Chem., 241, 2732, (1966)
14. J. Retey et D. Arigoni, Experientia, 22, 783, (1966)
15. J. Retey, A. Umami-Ronchi, J. Seibl et D. Arigoni, Experientia, 22, 5021, (1966)
16. G.N. Schrauzer et R.J. Windgassen, J. Amer. Chem. Soc., 89, 3607, (1967)

17. G.N. Schrauzer et R.J. Windgassen, *Nature*, 214, 492, (1967)
18. G.N. Schrauzer et J. Kohnle, *Chem. Ber.*, 97, 5056, (1964)
19. G. Costa, G. Mestroni, G. Tauzher et L. Stefani, *J. Organometal. Chem.*, 6, 181, (1966)
20. G. Costa, G. Mestroni et L. Stefani, *J. Organometal. Chem.*, 7, 493, (1967)
21. D. Dolphin et A.W. Johnson, *Chem. Commun.*, 494, (1965)
22. K. Farmery et D.H. Busch, *Chem. Commun.*, 17, 1091, (1970)
23. L. Tschugaeff, *Ber. dtsh. Chem. Ges.*, 40, 3498, (1907)
24. J.W. Collat et J.C. Abbott, *J. Amer. Chem. Soc.*, 86, 2308, (1964)
25. P.K. Das, H.A.O. Hill, J.M. Pratt et R.J.P. Williams, *Biochim. Biophys. Acta*, 141, 644, (1967)
26. G.N. Schrauzer et R.J. Windgassen, *J. Amer. Chem. Soc.*, 89, 1999, (1967)
27. K. N-V-Duong et A. Gaudemer, *J. Organometal. Chem.*, 22, 475, (1970)
28. G.N. Schrauzer et E. Deutsch, *J. Amer. Chem. Soc.*, 91, 3341, (1969)
29. G.N. Schrauzer et R.J. Windgassen, *J. Amer. Chem. Soc.*, 88, 3738, (1966)
30. G.N. Schrauzer, J.W. Sibert et R.J. Windgassen, *J. Amer. Chem. Soc.*, 90, 6681, (1968)
31. D. Dolphin, A.W. Johnson et R. Rodrigo, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 112, 590, (1964)
32. G.N. Schrauzer et J.W. Sibert, *Arch. Biochem. Biophys.*, 130, 257, (1969)
33. J.R. Guest, S. Friedman, D. Woods et E.L. Smith, *Nature*, 195, 340, (1962)

34. R. Barrett, H.P.C. Hogenkamp et R.H. Abeles, J. Biol. Chem.,
241, 1483, (1966)
35. G.N. Schrauzer et R.J. Windgassen, J. Amer. Soc., 89, 143, (1967)
36. F.R. Jensen, V. Madan et D.H. Buchanan, J. Amer. Chem. Soc.,
92, 1414, (1970)
37. C. Giannotti, C. Fontaine, M. Naumberg et A. Gaudemer, sous presse
38. R.E. Parker et N.S. Isaacs, Chem. Rev., 59, 737, (1959)
39. C.O. Guss et H.R. Williams, J. Org. Chem., 16, 1809, (1951)
40. J. Halpern, J.F. Harrod et B.R. James, J. Amer. Chem. Soc.,
88, 5150, (1966)
41. G.E. Coates, M.L.H. Green et K. Wade, "Organometallic Compounds",
Methuen vol. 2, 211, (1968)
G. Calvin et G.E. Coates, J. Chem. Soc., 2008, (1960)
J. Chatt et B.L. Shaw, J. Chem. Soc., 5075, (1962)
J. Chatt, R.S. Coffey, A. Gough et D. T. Thompson, J. Chem. Soc.,
190, (1968)
R.P.A. Sneed et H.H. Zeiss, Angew. Chem., Int. Ed. Engl.,
7, 951, (1968)
R.P.A. Sneed et H.H. Zeiss, J. Organometal. Chem., 22, 713,
(1970)
42. G.E. Coates, M.L.H. Green et K. Wade, "Organometallic Compounds",
Methuen vol. 2, 318, (1968)
43. W.P. Jenks, "Catalysis in Chemistry and Enzymologie", McGraw-Hill
Ed., 607, (1969)
44. R.A. More O'Ferrall, J. Chem. Soc., 785, (1970)
45. C.G. Swain et E.C. Lupton Jr., J. Amer. Chem. Soc., 90, 4528,
(1968)

46. G.E. Coates, M.L.H. Green et K. Wade, "Organometallic Compounds",
Methuen vol. 2, 222, (1968)
47. K. N-V-Duong et A. Gaudemer, en préparation
48. M. Vilkas, Bull. Soc. Chim. Fr., 1401, (1959)
49. H.E. Audier, J.F. Dupin, M. Fétizon et Y. Hoppilliard, Tetrahedron
Lett., 19, 2077, (1966)
50. C. Bied-Charreton et A. Gaudemer, Tetrahedron Lett., 48, 4189 (1969)

II^{ème} Partie

Synthèse d'analogues de nucléosides.

I. INTRODUCTION

Les constituants fondamentaux du noyau cellulaire: les acides nucléiques, peuvent être divisés en deux groupes principaux: les acides ribonucléiques (A.R.N.) et les acides désoxyribonucléiques (A.D.N.). Ils sont constitués par des chaînes de polynucléotides enroulées en spirale et appelées hélices de Watson. L'A.R.N. et l'A.D.N. donnent par dégradation enzymatique une même unité: le nucléoside. Ce dernier est formé par une base purique ou pyrimidique qui est liée à un sucre sous forme cyclique. Enfin, les acides nucléiques possèdent respectivement le ribose et le désoxyribose comme cycle glucidique. Cependant, on a trouvé toute une série de nucléosides naturels, par exemple les D-arabinosyl nucléosides¹ possédant un hétérocycle oxygéné différent de celui rencontré dans l'A.R.N. ou l'A.D.N. Dans les nucléosides "normaux", la liaison entre la base et le sucre est une liaison azote-carbone, entre un azote de la base et un carbone du sucre, qui est situé dans l'hétérocycle oxygéné en α de l'atome d'oxygène. Un nucléoside a toutefois été découvert dans lequel cette liaison base-sucre est une liaison carbone-carbone: la pseudouridine².

L'étude des nucléosides est d'une importance primordiale puisqu'ils représentent un maillon des chaînes nucléotidiques de l'A.R.N. et de l'A.D.N., par l'intermédiaire desquels s'exercent les fonctions génétiques essentielles. On peut par conséquent attendre qu'une modification au niveau du nucléoside ait, en cas d'incorporation dans une chaîne polynucléotidique, un effet sur la fonction génétique

de l'acide nucléique intéressé.

Mathé³ dans sa revue sur la "chimiothérapie des cancers" signale que le mode d'action au niveau des chromosomes, c'est-à-dire sur l'A.D.N. est de deux sortes:

- a) sur l'A.D.N. constitué,
- b) sur la biosynthèse de l'A.D.N.

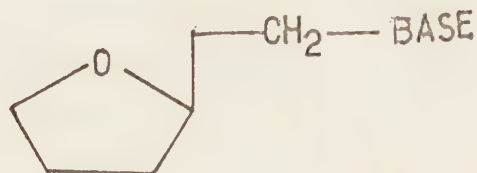
Des études menées "in vitro" par Stacey et coll.⁴ suggèrent que les principaux dommages provoqués par des agents alcoylants concernent la molécule d'A.D.N. et consistent surtout dans la constitution de "ponts" stables entre les chaînes d'A.D.N. Mais une altération dans l'hélice de Watson, par exemple dans la formation des ponts à hydrogène, peut être également provoquée par un changement au niveau des constituants des chaînes linéaires de l'A.D.N., c'est-à-dire des nucléosides.

L'effet sur l'A.D.N. ou l'A.R.N. peut se situer soit au niveau de la répllication, soit au niveau de la biosynthèse des protéines. L'altération due à l'incorporation d'un nucléotide modifié entraîne une modification de la synthèse protéique, ou une inhibition de la synthèse de l'A.D.N.

L'intérêt de l'étude des nucléosides a été augmenté par ailleurs par la découverte de nucléosides possédant des propriétés antibiotiques comme par exemple la cordycépine⁵, la nébularine⁶, l'amicétine⁷ et la puromycine⁸.

Il était alors intéressant de disposer d'un nucléoside ou du moins d'un analogue de nucléoside permettant de modifier la géométrie (syn, anti) de la molécule nucléosidique en changeant par exemple aussi bien les possibilités de rotation de la liaison base-sucré, que la distance entre la base et l'hétérocycle oxygéné. Dans ce but,

il est possible de transformer la partie glucidique de telle façon que la dimension de l'hétérocycle oxygéné soit comparable au ribofuranose dans les nucléosides normaux et de remplacer la liaison classique entre le sucre et la base par une liaison comportant un centre de rotation complémentaire,



la partie glucidique étant remplacée par un anhydride-2,5 de sucre^{9,10,11}.

Il est de plus intéressant de noter que dans de tels composés, la liaison base-sucre ne peut être clivée par les β -glycosidases lors de leur action. Si ces composés sont biologiquement actifs, leur activité ne sera pas altérée par ces enzymes.

Le but de ce travail consacré aux synthèses de nucléosides comprenant un carbone entre l'hétérocycle oxygéné et la base pyrimidique, était de préparer des cycles glucidiques pour le couplage avec la base et de trouver une nouvelle méthode de N-alcoylation pour effectuer ce couplage.

II. P L A N D E T R A V A I L

Ce travail sera divisé en deux parties principales. D'abord, nous résumerons les principaux travaux effectuées d'une part sur les 2,5-anhydrides de sucre et spécialement les 2,5-anhydro pentoses et d'autre part sur la synthèse des nucléosides pyrimidiques. Dans la seconde partie nous exposerons nos propres travaux, c'est-à-dire la synthèse de 2,5-anhydro sucres en vue du couplage avec une base pyrimidique et la synthèse de quelques nouveaux analogues de nucléosides.

III. PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

A. SYNTHÈSE DE 2,5 ANHYDRIDES DE SUCRE

Le premier travail sur les 2,5-anhydrides de sucres date d'environ un siècle; il est dû à Ledderhose¹² qui au cours de réaction de désamination nitreuse sur des produits d'hydrolyse acide de la chitine, isolait le premier d'entre eux. Cependant il faudra attendre 1956 pour que finalement Foster et coll.⁹ montrent de façon définitive que ce "chitose" est l'anhydro-2,5 D-mannose.

La chimie des 2,5-anhydrides de sucres, grâce aux travaux de Tiemann¹³, Fischer¹⁴ et Levene¹⁵ connaît alors de constants progrès. Les premières méthodes de préparation des 2,5-anhydrides de sucres semblent donc être la désamination nitreuse, mais avec le temps d'autres méthodes se sont développées. Nous allons d'abord examiner les différentes synthèses des 2,5-anhydrides de sucre.

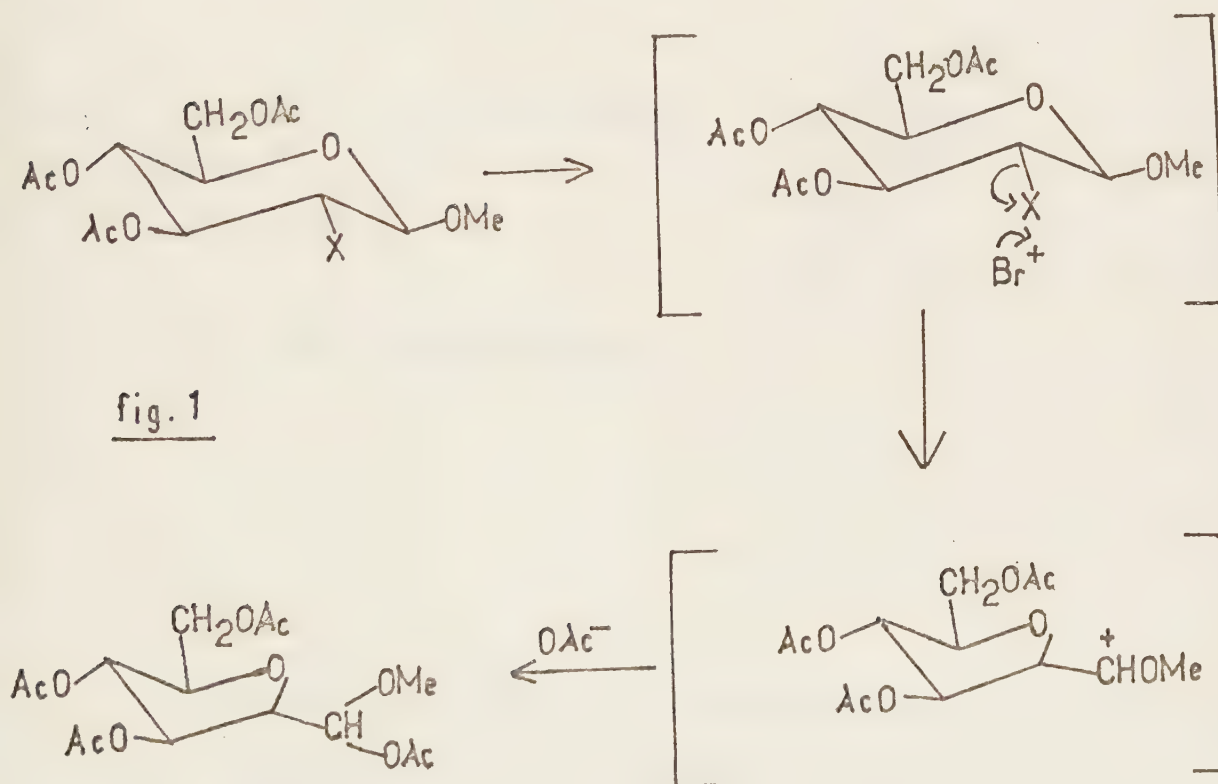
1) Réarrangement de cycle du type Wagner-Meerwein

C'est dans ce type de réaction que se range la désamination nitreuse qui est historiquement importante, puisqu'elle permit à Ledderhose¹² la synthèse des premiers 2,5-anhydrides de sucre. Une comparaison a été établie entre la désamination nitreuse des amino-sucres et celle des amino-cyclohexanols qui montre que celle-ci est essentiellement conditionnée par le groupement antiparallèle au groupement partant. Les nombreux travaux dans la série des polyols aminés montrent que le résultat de la désamination nitreuse dépend de l'état initial, et qu'il est peu influencé par les facteurs électroniques intervenant dans l'état de transition. Levene et

coll.^{15,16,17} ont investigué toute une série de synthèses par le moyen de la désamination nitreuse. Les revues de Shafizadeh¹⁸ en 1958 et de Defaye¹⁹ en 1970 rendent compte de tous les travaux effectués à ce jour.

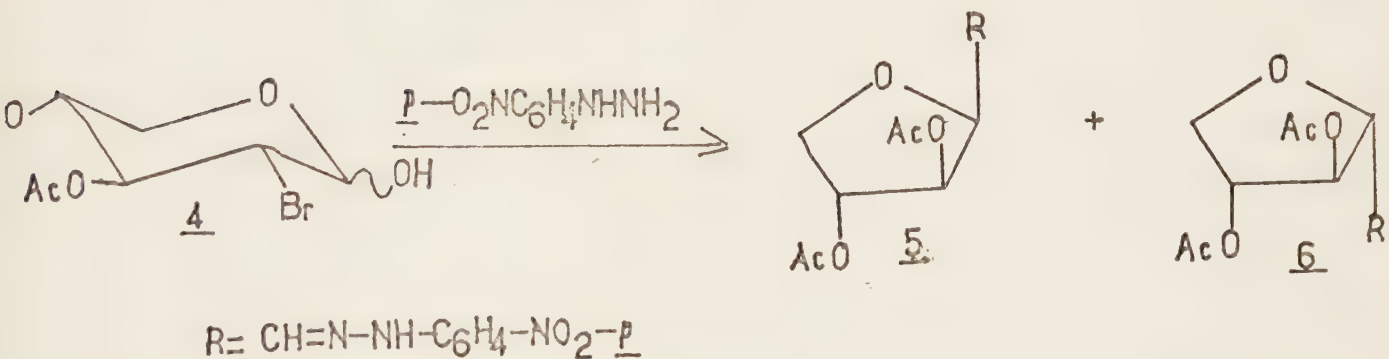
Tout dérivé de conformation requise dont le groupement partant en C-2 donne lieu à formation d'une charge positive sur ce carbone peut être soumis à ce type de réaction.

C'est ainsi que l'anhydro-2,5 D-mannose est obtenu par solvolysse d'un nitrobenzène sulfonate en C-2. De même, l'halogénolyse d'un dérivé désoxyhalogéné en C-2 du D-glucopyranose conduit à un dérivé de l'anhydro-2,5 D-mannose²⁰. (fig.1)



A ce type de réaction on peut également assimiler l'action du tétrafluorure de plomb sur un glycal en série pyranose. Par exemple, les di-O-acétyl-1,2 didésoxy-D et L-érythropentène-1 pyranose réagissent avec l'acide fluorhydrique en présence de tétraacétate de plomb pour donner respectivement après désacétylation les anhydro-2,5 désoxy-1 difluoro-1 D et L-ribitol^{20,21,22}.

La formation des phénylhydrazone²³ des anhydro-2,5 D-xylose (5) et D-lyxose (6) par action de la p-nitrophénylhydrazine sur l'halogénure (4) peut être classée dans le même type de réaction.



2) Cyclisation de dérivés glucidiques en chaîne ouverte

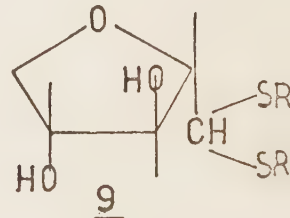
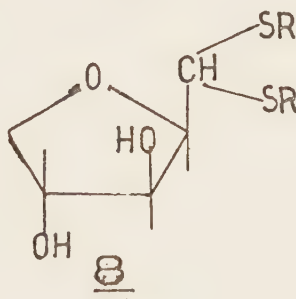
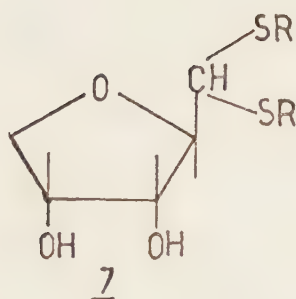
a) Désamination nitreuse de dérivés glucidiques en chaîne ouverte

La désamination nitreuse des acides ou esters amino-2 désoxy-2 aldohexoniques conduit à des 2,5-anhydrides de sucre avec conservation

de la configuration en C-2. Ces composés sont les seuls à donner par désamination nitreuse des dérivés cycliques.

b) Déplacement de sulfonates par une base sur un dithioacétal de pentose

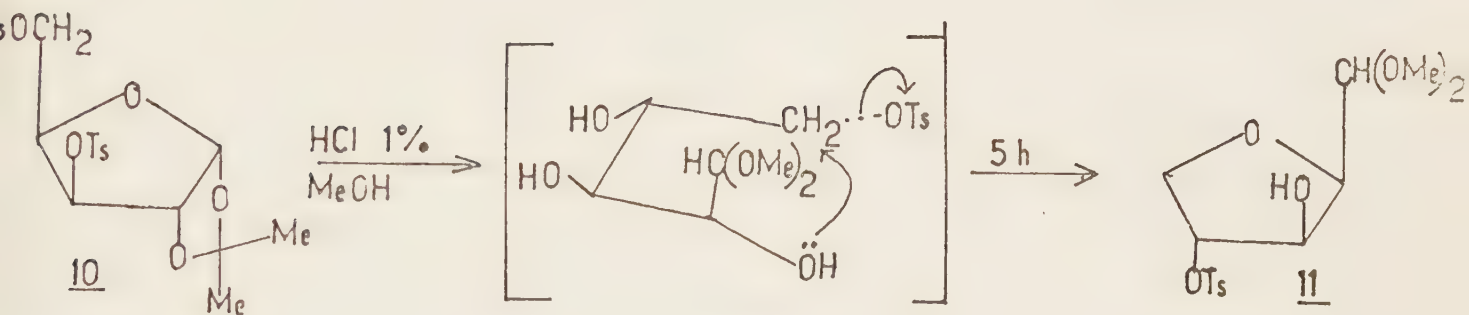
L'action d'un équivalent moléculaire de chlorure de p-toluène-sulfonyl sur les dithioacétals des D-ribose, D-xylose^{10,11,19} et D-lyxose^{11,19} en solution dans la pyridine à une température inférieure à - 5°C, conduit aux dithioacétals correspondants des anhydro-2,5 D-ribose (7), D-xylose (8) et D-lyxose (9)



c) Solvolyse de sulfonates

L'action de l'acide chlorhydrique à 1% dans le méthanol sur l'O-isopropylidène-1,2 di-O-p-toluènesulfonyl-3,5 D-xylofuranose (10) conduit à l'anhydro-2,5 O-p-toluènesulfonyl-3 D-xylose diméthylacétal²⁴ (11)

Defaye¹⁹ propose comme mécanisme l'ouverture sous l'action de l'acide, du cycle furanose, suivi d'une attaque du carbone C-5 par l'hydroxyle en C-2 pour donner le dérivé cyclique (11).



3) Raccourcissement ou allongement de chaîne latérale

Enfin une dernière méthode consiste à partir d'un hétérocycle préformé, à cinq chaînons, et par raccourcissement ou allongement de la chaîne latérale selon le cas, à obtenir un 2,5-anhydride de sucre. Citons pour exemple la formation de l'anhydro-2,5 L-xylose²⁵ et de l'acide anhydro-2,5 tri-O-benzoyl-3,4,6 D-allonique²⁶.

B. SYNTHÈSE DE NUCLEOSIDES

Les nucléosides se divisent en deux classes principales: les nucléosides puriques et les nucléosides pyrimidiques, selon la base à laquelle l'hétérocycle glucidique est lié. Nous nous attacherons

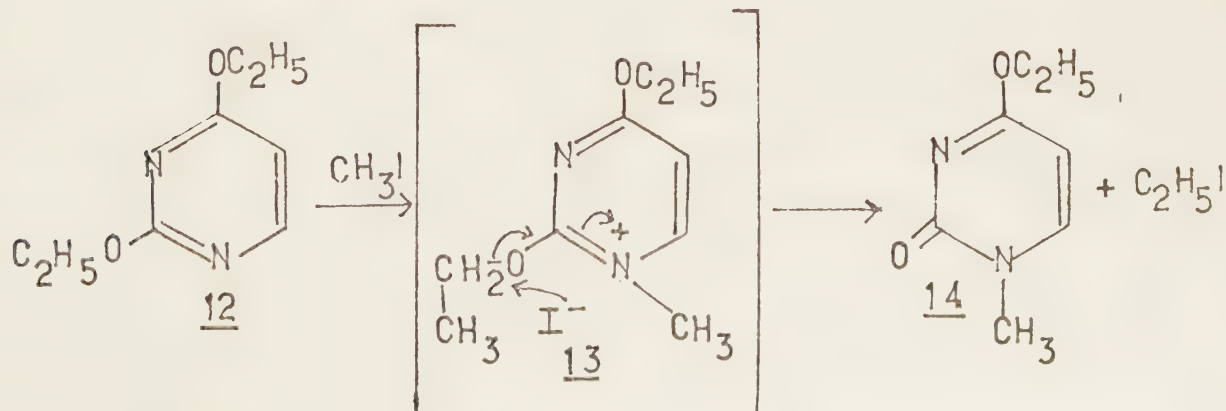
plus particulièrement aux synthèses de nucléosides pyrimidiques.

Toutes les tentatives faites par Fischer et Helferich²⁷, pour appliquer leur méthode de synthèses de glycosyl-purines à la synthèse de nucléosides pyrimidiques ont échoué. Ils condensaient le sel d'argent de la purine appropriée avec un halogénure de glycoside. D'une manière générale, il a été reconnu que la "glycosylation" en N-1 est rendue plus difficile pour les cycles pyrimidiques^{28,29,30}, pour deux raisons essentielles: l'existence d'un équilibre entre les formes lactame et

lactime du type $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{H} \\ \parallel \quad | \\ -\text{C}-\text{N}- \end{array} \rightleftharpoons \begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{C}=\text{N}- \end{array}$ conduit à l'obtention d'un mélange de produits N-alcoylés ou O-alcoylés et d'autre part l'azote en N-1 possède une faible nucléophilie.

a) La méthode d'Hilbert-Johnson²⁸

Elle consiste à faire réagir un halogénure d'alcoyle avec une dialcoxypyrimidine, ceci pour éviter la formation de produits O-alcoylés. Il a été postulé^{31,32} la formation intermédiaire d'un sel d'ammonium quaternaire qui se transformerait pour donner, d'une part, le dérivé alcoylé en N-1 de la pyrimidine et d'autre part, l'halogénure d'alcoyle correspondant à l'attaque du radical alcoxy par l'ion halogénure.



Une confirmation de cette hypothèse a été donnée par des auteurs japonais³³. La cytidine et de nombreux autres nucléosides ont été préparés à l'aide de cette méthode^{28,34,35}.

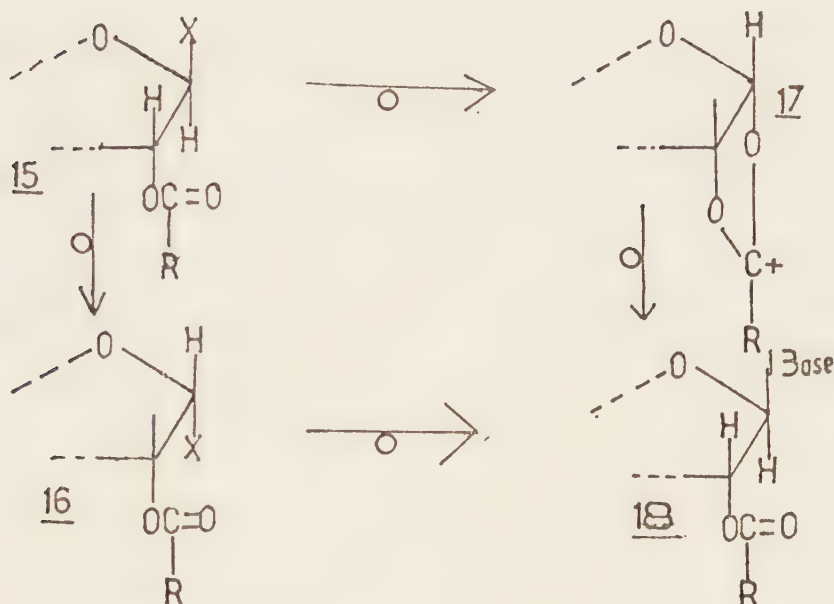
b) Synthèses à l'aide de dérivés mercuriques

Il a été démontré par Davoll et Lowy³⁶ que pour la préparation de nucléosides à bases puriques, l'emploi de dérivés monochloro-mercuriques de certaines purines était plus favorable que les sels d'argent correspondants de la méthode de Fischer-Helfferich²⁷.

Fox et coll.³⁷ ont étendu aux nucléosides pyrimidiques ce type de réaction, les produits obtenus étant identiques à ceux préparés par Hilbert-Johnson. Ils ont préparé par cette méthode entre autres produits, la cytidine et l'uridine^{38,39}. Cette méthode est également applicable en utilisant des halogénures d'acylglycosides différents, d'autres pyrimidines³⁹ et même pour la synthèse de désoxy-2 nucléosides.

Baker et coll.^{35,40} ont émis l'hypothèse suivante appelé "trans rule" pour expliquer le contrôle stéréochimique de la réaction d'halogénures poly-O-acylglycosidiques avec des sels de métaux lourds de purines ou de pyrimidines. L'hétérocycle azoté arrivant se fixe sur le carbone C-1 du sucre du côté trans par rapport au substituant acyloxy en C-2, et ce quelle que soit la configuration de l'halogénure glycosidique. Si l'halogénure possède une configuration C-1, C-2 cis (16) le groupement purique ou pyrimidique déplacera l'atome d'halogène avec une inversion de Walden et donnera directement le nucléoside trans (18) comme l'avaient proposé Britow et Lythgoe⁴¹. Avec des halogénures acylglycosidiques C-1, C-2 trans (15), le même nucléoside trans (18) sera obtenu, mais cette fois par une double inversion de Walden. L'un

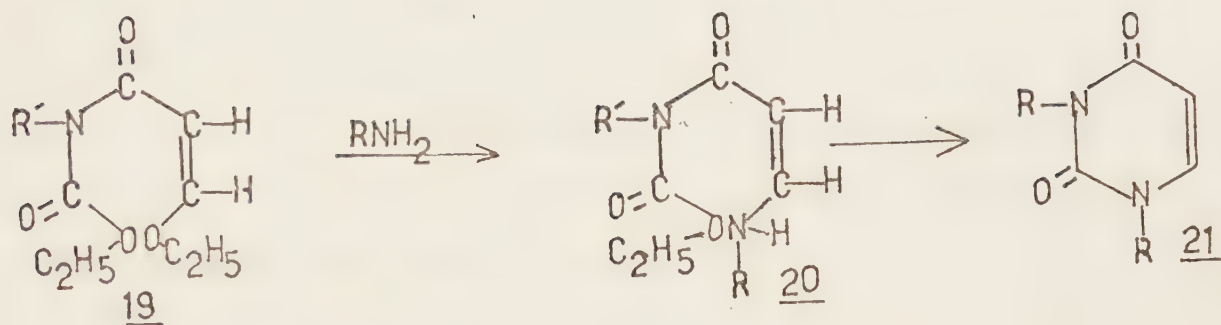
des deux mécanismes suivants, conduisant au même produit final (18), peut être envisagé:



Une première inversion de (15) en (16) pourrait par exemple se faire par l'attaque d'un ion halogénure, suivie d'une deuxième inversion due à l'attaque de la base sur le carbone C-1 pour donner (18). Mais le second mécanisme supposant la formation d'un ion acétoxonium (17) intermédiaire est plus plausible. L'azote de l'hétérocycle peut alors attaquer du côté opposé à cet ion pour donner (18).

c) La méthode des glycosylamines

Shaw^{42,43,44} a développé une nouvelle méthode de synthèse de nucléosides selon le schéma suivant:



Cette méthode a permis de synthétiser toute une série de nucléosides pyrimidiques³⁹ de configuration β contenant des résidus D-glucose, D-galactose, D-xylose et D-ribose⁴³.

IV. TRAVAUX PERSONNELS

Le but de ce travail est la synthèse d'analogues de nucléosides possédant un carbone entre l'azote de la base et le cycle glucidique. Dans le cas de la synthèse de nucléosides "normaux" par la méthode d'Hilbert-Johnson, l'halogénure (a) utilisé est activé par la présence de l'oxygène en α . Les halogénures (b) doivent donc être moins réactifs que les halogénures (a) et il était nécessaire de trouver des conditions expérimentales permettant d'obtenir un bon rendement lors de la N-alcoylation des bases avec ces halogénures.



a



b

Il nous fallait donc trouver une nouvelle méthode pour cette N-alcoylation.

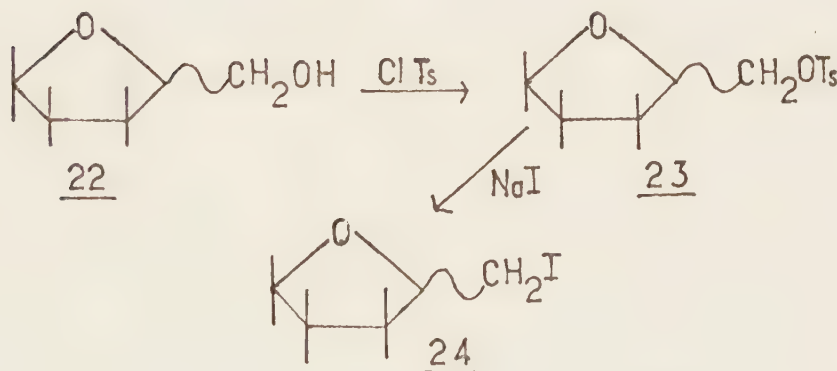
Les hétérocycles oxygénés que nous avons utilisés furent:

- a) le tétrahydrofuranne comme substance modèle pour l'étude de la synthèse des analogues de nucléosides,
- b) 1'anhydro-2,5 D-xylose,
- c) 1'anhydro-2,5 D-ribose.

A) Synthèse des hétérocycles oxygénés

a) Dérivés tétrahydro-2 furfuryliques

Désireux de préparer des substances halogénées sur le carbone primaire ayant une configuration analogue aux hétérocycles glucidiques des nucléosides naturels, nous sommes parti de l'alcool tétrahydro-2 furfurylique commercial (22) racémique et par tosylation avec 1,1 mole d'acide para-toluène sulfonique nous avons obtenu le p-toluène sulfonate de l'alcool tétrahydro-2 furfurylique (23). En chauffant à reflux le p-toluène sulfonate de l'alcool tétrahydro-2 furfurylique dans l'acétone avec de l'iodure de sodium pendant environ 20 h on obtient l'iodométhyl-2 tétrahydrofuranne (24)⁴⁵.

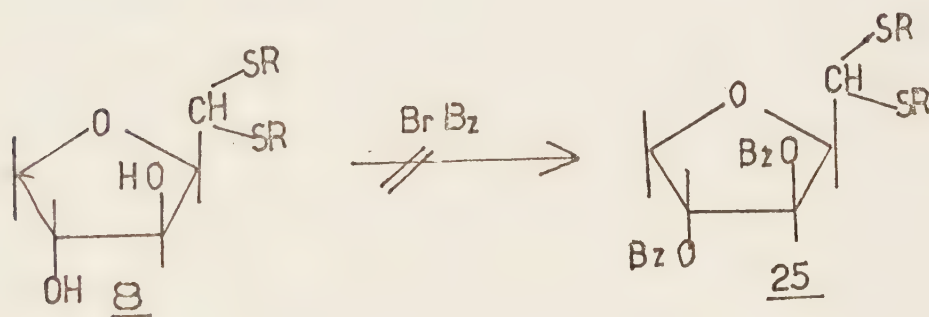


b) Dérivés anhydro-2,5 D-xylose

1) Benzylation

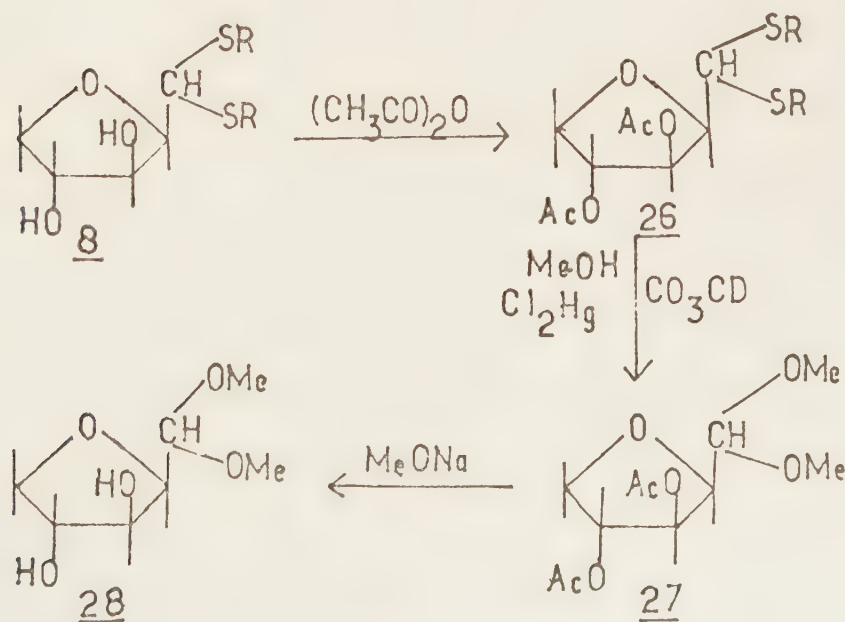
Du fait de la position trans des hydroxyles en 3 et 4 chez l'anhydro-2,5 D-xylose, nous avons été amené à chercher un groupe

protecteur adéquat qui ne se clive pas au cours des réactions à effectuer. L'anhydro-2,5 diisobutyl-dithioacétal D-xylose (8) déjà préparé par Zinner en 1959¹⁰ a été traité dans un premier temps par le bromure de benzyle en présence d'hydrure de sodium, suivant la méthode de Brimacombe⁴³. Le groupement benzyle a l'avantage de se cliver très facilement par hydrogénation mais non pas en milieu basique et acide. Cependant, le produit de réaction a noirci et le dérivé dibenzylé attendu (25), n'a pas été obtenu:

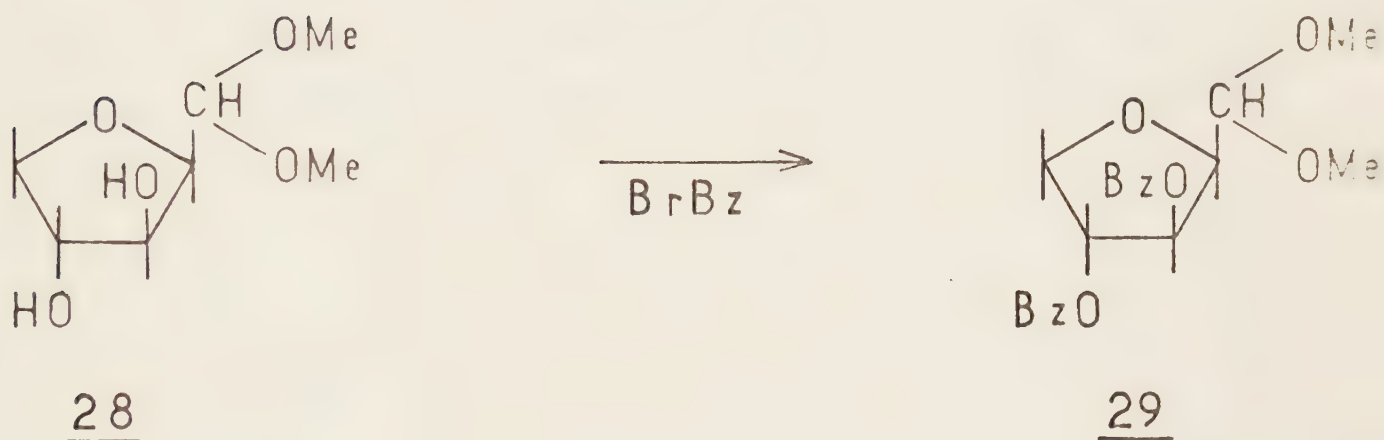


Il semble que la concentration des ions bromures soit suffisante pour cliver le groupement dithioacétal, ceci est d'ailleurs tout à fait analogue avec les résultats obtenus par Lee et Dougherty⁴⁷ qui ont montré que ces groupements sont clivés par les halogénures. Dans notre cas, le mélange complexe ainsi formé est un composé cristallin possédant du brome et du soufre dans la molécule. Malgré toutes les analyses spectrométriques et centésimales nous ne sommes pas parvenu à déterminer la structure de ce produit.

Devant l'insuccès rencontré pour la benzylation de l'anhydro-2,5 diisobutyl-dithioacétal D-xylose (8), nous avons remplacé le groupement dithioacétal par un groupement diméthylacétal, ce qui nécessitait au préalable, pour des problèmes de solubilité, l'acétylation des hydroxyles existants. L'acétylation a été faite par l'anhydride acétique dans la pyridine, on obtient ainsi l'anhydro-2,5 di-O-acétyl-3,4 diisobutyl-dithioacétal D-xylose (26). Par action du chlorure mercurique sur le di-O-acétyl-3,4 anhydro-2,5 diisobutyl-dithioacétal D-xylose (26) en solution méthanolique, le di-O-acétyl-3,4 anhydro-2,5 diméthylacétal D-xylose (27) a été obtenu avec un bon rendement⁴⁸. On procède ensuite à la désacétylation selon la méthode de Zemplen^{49,50}, et on obtient l'anhydro-2,5 diméthylacétal D-xylose (28)



Nous avons alors tenté à nouveau la benzylation des hydroxyles en 3 et 4; après chromatographie sur gel de silice, on obtient le produit cherché: 1'anhydro-2,5 di-O-benzyl-3,4 diméthylacétal D-xylose (29)

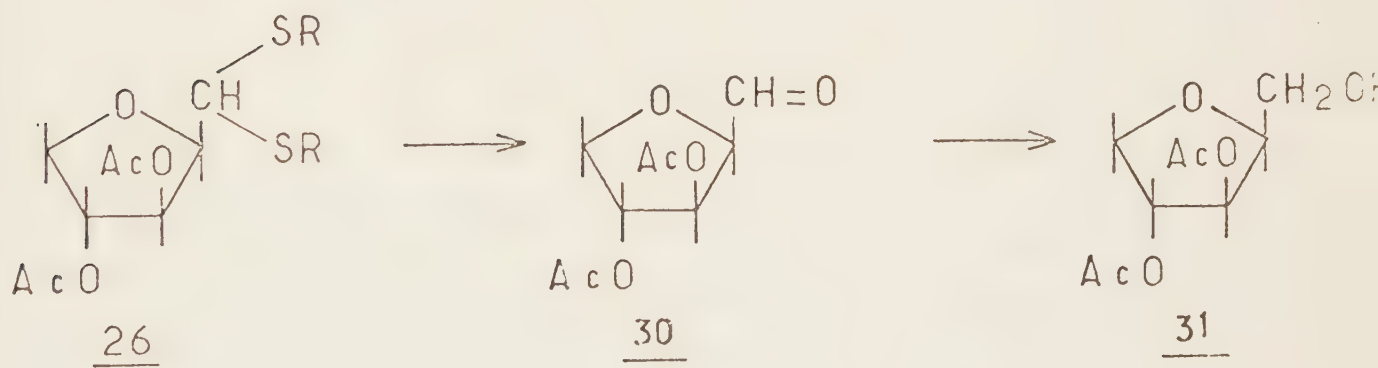


L'hydrolyse de 1'anhydro-2,5 di-O-benzyl-3,4 diméthylacétal D-xylose (29) a été tentée de deux manières différentes a) avec l'amberlite IR-120, H⁺ b) avec l'acide sulfurique 0,1%, le produit brut de ces hydrolyses présente effectivement une bande aldéhydique en IR, mais aucun produit pur n'a pu être isoler et caractériser.

2) Acétylation

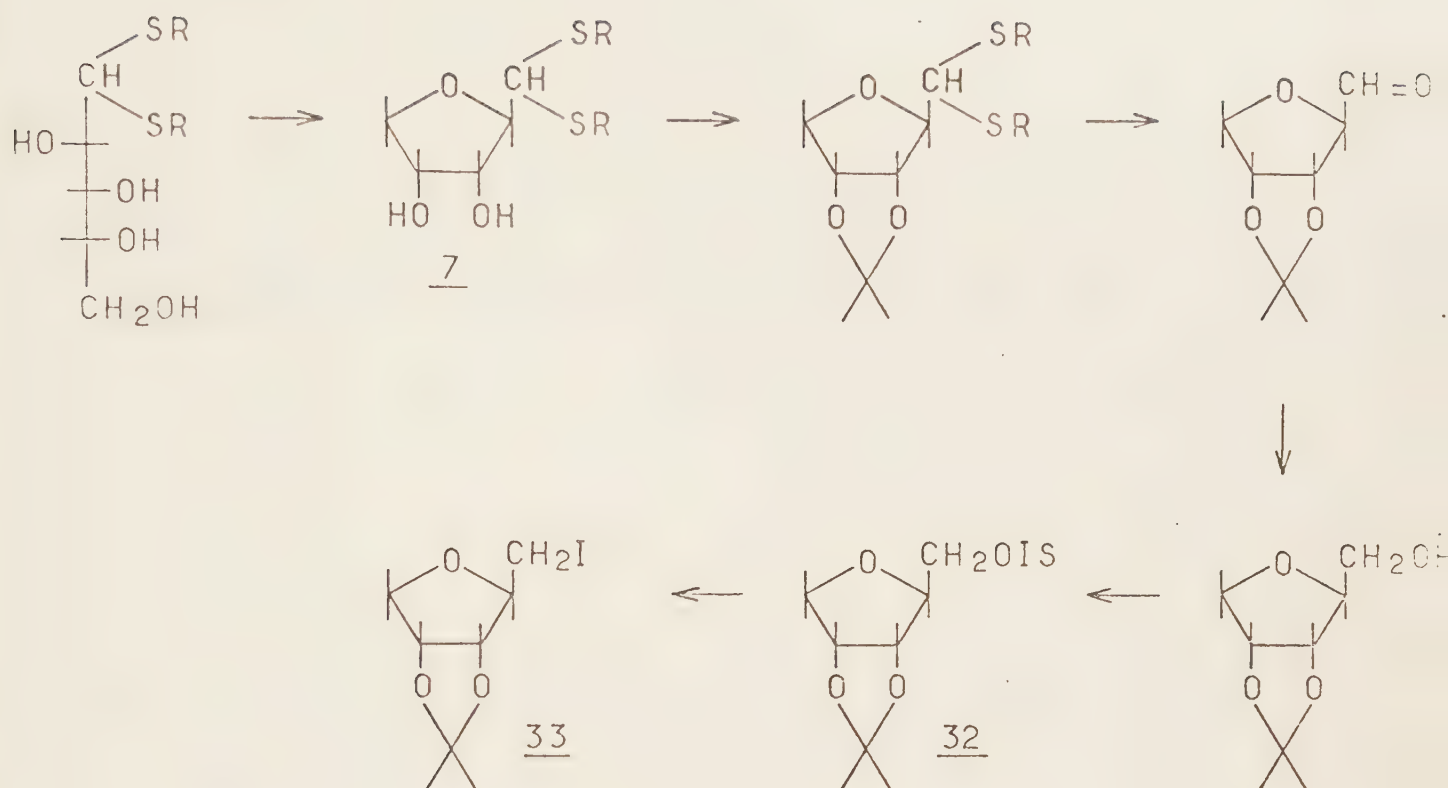
Nous avons pensé utiliser comme groupement protecteur, le groupement acétate; l'avantage de ce groupement réside dans sa facilité de préparation et dans l'abaissement du nombre d'étapes de réaction,

puisque'il est inutile de préparer le diméthylacétal intermédiaire. Nous avons utilisé le di-O-acétyl-3,4 anhydro-2,5 diisobutyl-dithioacétal D-xylose (26) déjà isolé. Nous avons clivé le groupement dithioacétal par l'action du chlorure mercurique. On obtient ainsi en très bon rendement le di-O-acétyl-3,4 anhydro-2,5 D-xylose (30). La réduction pour obtenir le di-O-acétyl-3,4 anhydro-2,5 D-xylitol (31) a été tentée, mais les résultats sont incertains du fait que les produits obtenus lors de deux essais ont révélé des caractéristiques physiques différentes. Dans les deux cas le di-O-acétyl-3,4 anhydro-2,5 D-xylitol (31) n'a pas pu être identifié plus avant à cause du très faible rendement de la réaction.



c) Dérivé halogéné de D-ribose

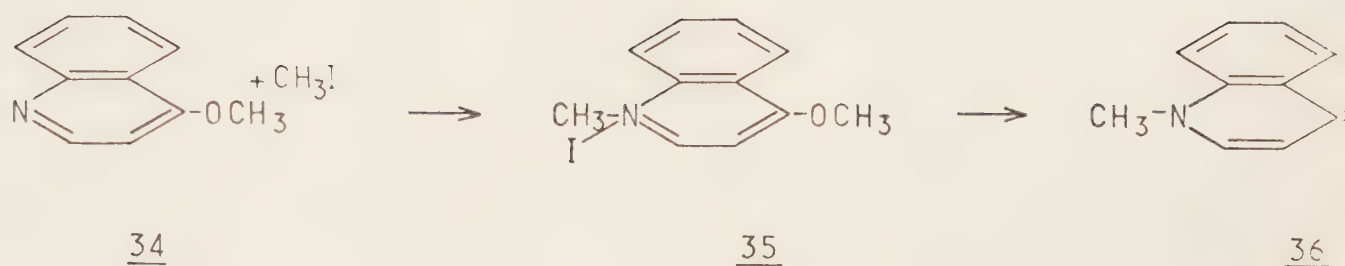
Pour préparer ce dérivé nous avons préalablement préparé l'anhydro-2,5 O-isopropylidène-3,4 O-p-toluène-sulfonyl-1 D-ribitol (32) suivant une séquence déjà décrite par Defaye⁵¹



L'anhydro-2,5 désoxy-1 iodo-1 O-isopropylidène-3,4 D-ribitol (33) a été obtenu partant du p-toluène sulfonate (32) correspondant par action de l'iodure de sodium dans l'acétone, en chauffant à 110°C en tube scellé selon la méthode décrite par Tipson⁵².

B) Synthèse d'analogues de nucléosides

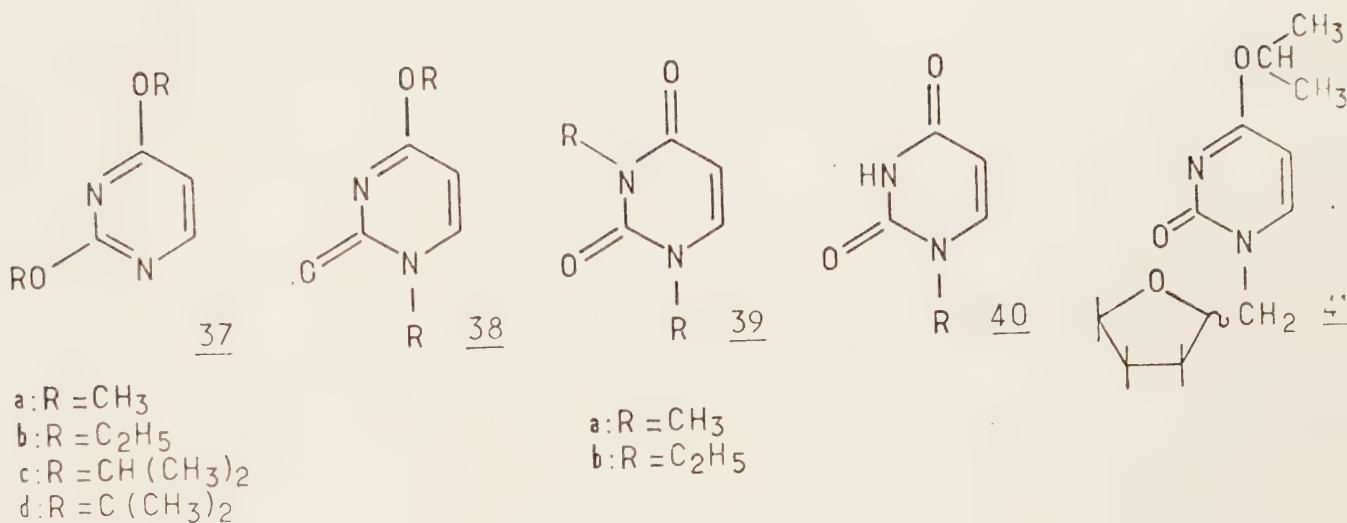
Possédant alors des dérivés halogénés sur le carbone C-1, nous avons utilisé pour la N-alcoylation une méthode déjà connue pour les hétérocycles glucidiques usuels, qui est dûe primitivement à Knorr⁵³



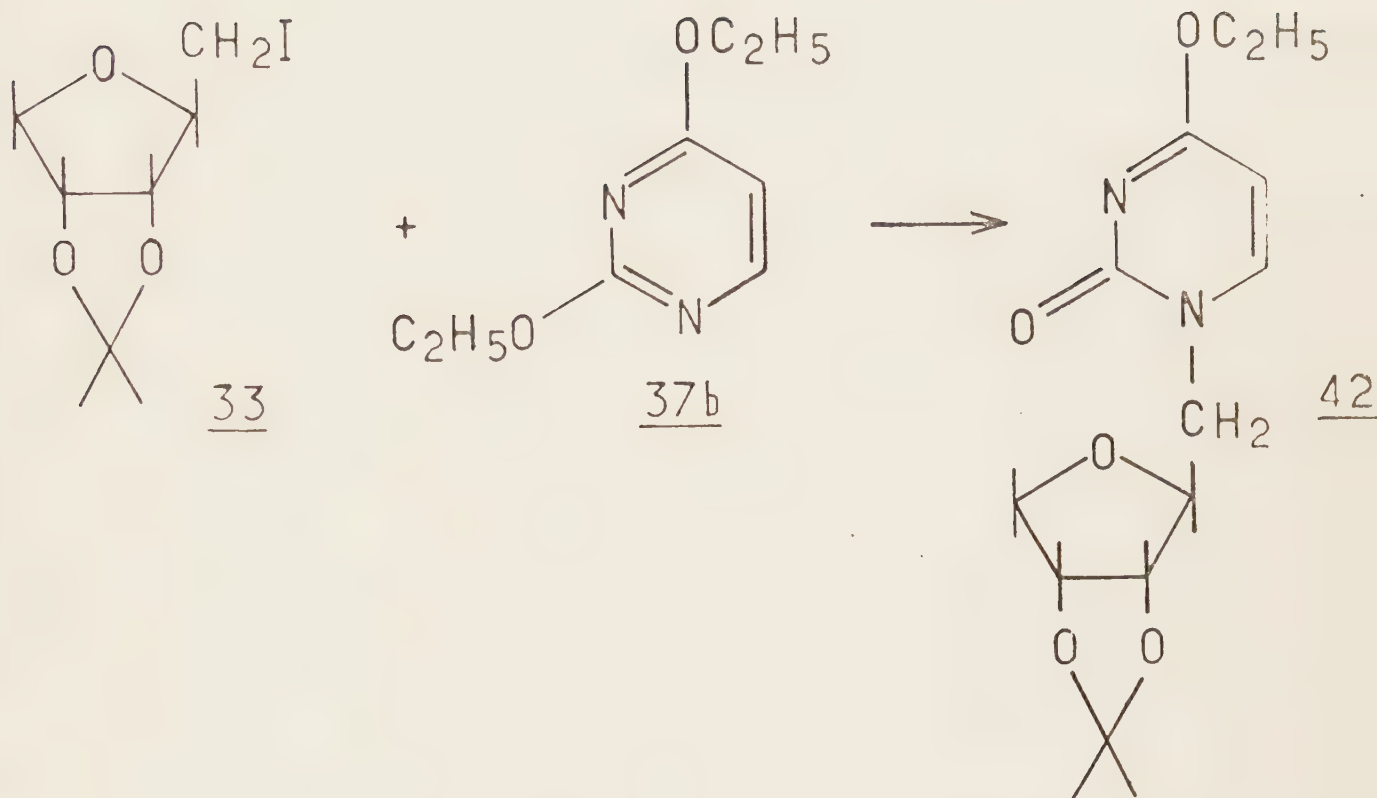
et qui fut reprise en 1930 par Hilbert et Johnson^{28,54}.

1) Essais préliminaires

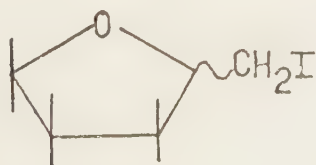
L'action de l'iodométhylène-2 tétrahydrofuranne (24) sur la diméthoxy-2,4 pyrimidine (37a) et la diéthoxy-2,4 pyrimidine (37b) dans des solvants aprotiques divers a conduit uniquement à des mélanges de produits résultant de la migration d'un groupement alcoxy sur l'un des hétéroatomes de la pyrimidine (38,39,40). L'utilisation d'un radical alcoyle plus encombré, comme dans la diisopropyloxy-2,4 pyrimidine (37c) a permis d'obtenir en rendement faible le produit de substitution en N-1 attendu (41). La même réaction tentée sur la ditertiobutyloxy-2,4 pyrimidine (37d) a conduit uniquement à l'uracile⁴⁵. Un résultat analogue avait été obtenu par Prystas[✓] et Sorm⁵⁵ partant du chloro tri-O-benzoyl-2,3,5 D-ribofuranoside.



Dans un essai préalable de synthèse de 1' (anhydro-2',5' O-isopropylidène-3',4' D-ribityl)-1 O-éthyl-4 pyrimidine (42) à partir de 1' anhydro-2,5 désoxy-1 iodo-1 O-isopropylidène-3,4 D-ribitol (33) et de la diéthoxy-2,4 pyrimidine (37b) à 145°C pendant 12 h dans le xylène, on a effectivement obtenu la N-alcoylation en N-1. Cette réaction n'a pas été reproductible et a conduit aux cours d'autres essais à 1'éthoxy-4 N-éthyl-1 pyrimidine (38b). En chauffant la diméthoxy-2,4 pyrimidine (37a) à 145° dans le xylène on obtient également la méthoxy-4 N-méthyl-1 pyrimidine (38a). Ce transfert du groupement R pourrait se faire soit par une réaction sigmatropique, soit par une réaction radicalaire.



L'issue de la réaction d'Hilbert-Johnson est essentiellement conditionnée par la réactivité électrophile de l'halogénure mis en jeu, qui, dans tous les cas devra être supérieure à celle de l'halogénure d'alcoyle formé comme produit secondaire lors de la transformation du sel d'ammonium quaternaire intermédiaire. Il est évident que les hétérocycles oxygénés du type:

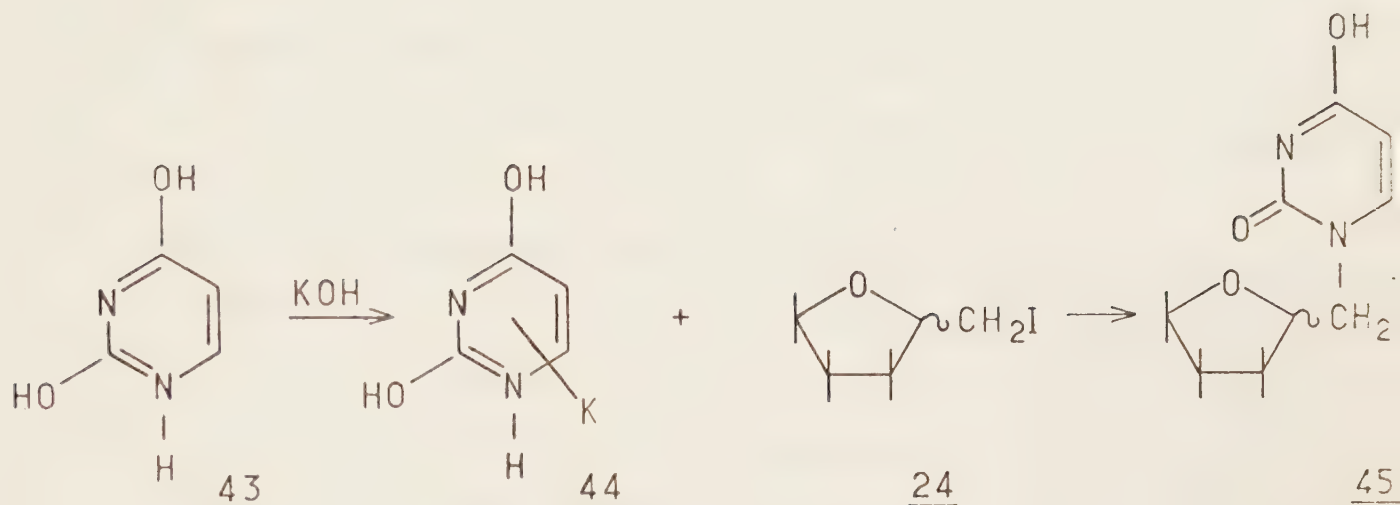


ne sont pas activés, comme pour les halogénures de glycosides classiques, par l'atome d'oxygène en α .

Comme nous l'avons vu précédemment, les problèmes posés par l'alcoylation des pyrimidines tiennent essentiellement au caractère faiblement basique de l'azote en 1. Bourdais⁵⁶ et Seyden-Penne⁵⁷ ont montré que les substitutions d'halogénures par les piperazines et les piperidines, sont plus rapides dans des solvants à constante diélectrique élevée. On sait d'autre part que les solvants aprotiques dipolaires, sont susceptibles d'augmenter le caractère électrophile du carbone 1 dans les halogénures d'alcoyle du type (24) en participant à l'ionisation de la liaison C-X⁵⁸. Ce rôle, dans les halogénures de glycosides classiques, est dévolu à l'oxygène de l'hétérocycle. Baker⁵⁹ a généralement obtenu de bons résultats dans l'alcoylation des pyrimidines par divers halogénures d'alcoyle en utilisant le diméthylsulfoxyde comme solvant.

Réaction d'alcoylation

Une méthode d'alcoylation mise au point par Johnson⁶⁰ en 1908, consiste à préparer le dérivé potassique de l'uracile et alcoyler ce dérivé par l'iodure de méthyl en N-méthyl-1 uracile (40). La structure exacte du dérivé potassique (44) obtenu par Johnson⁶⁰ n'ayant pas été établie avec certitude, il n'a jamais été montré clairement s'il s'agissait d'un dérivé mono- ou bi-potassique. Pour cette raison nous avons employé une méthode différente. Nous avons re-préparé le dérivé potassique en traitant l'uracile par une solution concentrée de potasse à température ordinaire, le produit cristallisé obtenu est un dérivé monopotassique comme le montre l'analyse centésimale. La réaction de ce dérivé avec l'iodométhylène-2 tétrahydrofuranne (24) conduit à la formation d'une faible quantité de (tétrahydrofurfuryl)-1 uracile (45)



Le produit (45) a été caractérisé par comparaison avec un échantillon authentique. A cause du faible rendement de cette réaction nous n'avons pas appliqué cette méthode à la synthèse des analogues de nucléosides.

II) Synthèse de dérivés N-alcoylés de l'uracile par la méthode de Baker

Dans le but d'améliorer la synthèse des dérivés de l'uracile nous avons utilisé la méthode d'alcoylation mise au point en 1965 par Baker⁵⁹, qui consiste à alcoyler l'uracile par un halogénure d'alcoyle dans le diméthylsulfoxyde en présence de carbonate de potassium et d'iodure de sodium.

1) (Tétrahydrofurfuryl)-1 uracile

On fait réagir l'iodométhyl-2 tétrahydrofuranne (24) pendant 24 h dans le diméthylsulfoxyde avec un équivalent d'uracile, un équivalent

d'iodure de sodium et 1,5 équivalent de carbonate de potassium. On obtient ainsi en bon rendement: 76% le (tétrahydrofurfuryl)-1 uracile (45). La disparition de l'halogénure est suivi par chromatographie sur plaques de gel de silice et l'apparition du produit cherché par chromatographie sur plaques de cellulose.

2) (Anhydro-2',5' désoxy-1' O-isopropylidène-3',4' D-ribityl)-1 uracile (46)

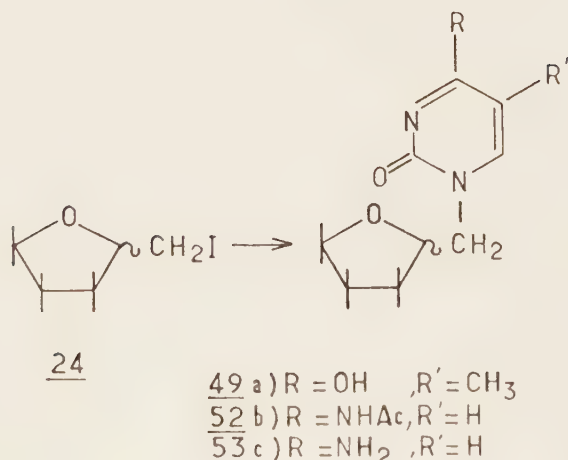
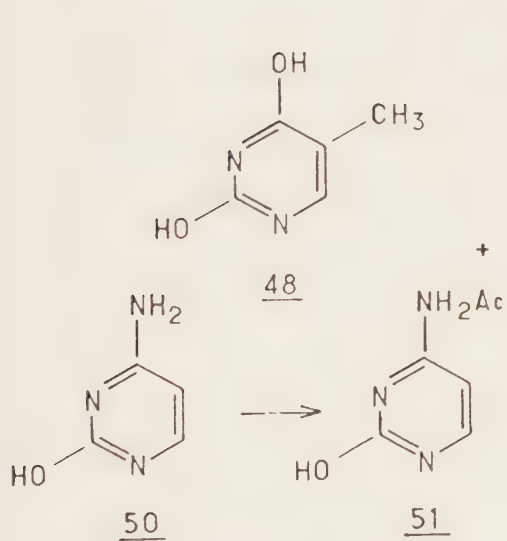
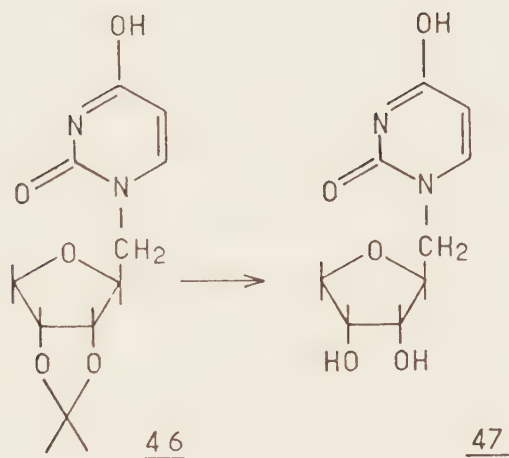
Ce produit a été préparé de la même manière que le produit précédent, mais en utilisant l'anhydro-2,5 désoxy-1 iodo-1 O-isopropylidène-3,4 D-ribitol (33), qui par traitement par l'acide acétique à 75% pour couper le groupement isopropylidène, fournit l'anhydro-2',5' désoxy-1' D-ribityl)-1 uracile (47). Rendement: 34%

3) (Tétrahydrofurfuryl)-1 thymine (49)

La réaction de l'iodométhyl-2 tétrahydrofuranne (24) avec la thymine (48), dans les mêmes conditions fournit le produit (49). Rendement: 39%

4) N-acétyl (tétrahydrofurfuryl)-1 cytosine (52)

On prépare d'abord la N-acétyl cytosine (51) en acétylant la cytosine (50) par l'anhydride acétique. La N-acétyl cytosine (51) avec l'iodométhylène-2 tétrahydrofuranne (24), un équivalent d'iodure de sodium, 1,5 équivalent de carbonate de potassium dans le diméthylsulfoxyde donne le produit (52). Le traitement de ce dernier par une solution de méthanol saturée d'ammoniac à 0° fournit le (tétrahydrofurfuryl)-1 cytosine (53). Rendement: 44%



V. C O N C L U S I O N

En vue de préparer des analogues de nucléosides comportant un groupement méthylène entre le cycle glucidique et la base pyrimidique, nous avons préparé différents dérivés iodés en C-1 de 2,5-anhydro pentoses comme l'anhydro-2,5 D-xylose et l'anhydro-2,5 D-ribose. Nous avons recherché parmi les méthodes d'alcoylation des pyrimidines celle qui pouvait être utiliser pour la synthèse de ces analogues de nucléoside. La méthode de Baker qui consiste à traiter une base pyrimidique par un halogénure d'alcoyle en présence de carbonate de potassium et d'iodure de sodium, s'est avérer être la méthode la plus générale pour la synthèse de composés de ce type. L'intérêt biologique de ces produits est d'ailleurs prouvé par l'activité que l'un d'eux: l'(anhydro-2,5 désoxy-1' D-ribityl)-1 uracile a montré.

Kawazu et coll. ont récemment utilisé la méthode de Baker pour la préparation d'analogues de nucléosides puriques.⁶².

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E

Méthodes générales

(voir p. 66)

p-Toluènesulfonate de l'alcool tétrahydro-2 furfurylique (23)

A 5 g d'alcool tétrahydro-2 furfurylique ($4,95 \cdot 10^{-2}$ moles) dissous dans 30 ml de pyridine anhydre, on ajoute à 15°, 10 g de chlorure de p-toluènesulfonyle ($5,25 \cdot 10^{-2}$ moles), lentement et avec agitation.

Le mélange réactionnel est maintenu à 0° pendant 5 h, puis additionné de 150 ml d'eau glacée et extrait par le chloroforme à plusieurs reprises. Les extraits chloroformiques réunis, sont lavés successivement par une solution aqueuse de sulfate acide de potassium à 5%, par une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, puis par l'eau.

L'extrait chloroformique, séché sur sulfate de sodium, est concentré sous pression réduite et conduit à une huile, homogène par chromatographie sur plaque de gel de silice (solvant hexane-acétate d'éthyle 9:1).

Iodométhylène-2 tétrahydrofuranne (24)

500 mg ($1,96 \cdot 10^{-3}$ moles) du p-toluènesulfonate précédent sont dissous dans 5 ml d'acétone anhydre et additionnés de 600 mg ($4 \cdot 10^{-3}$ moles) d'iodure de sodium sec.

La solution est portée à reflux et la réaction est suivie par chromatographie sur plaque de gel de silice dans le solvant benzène-acétone 9:1. Au bout de 22 h, la réaction est complète. Le sulfonate

de sodium est éliminé par filtration, et la solution acétonique, concentrée sous pression réduite, est reprise par le chloroforme. La solution chloroformique est filtrée sur célite et lavée par 3 x 50 ml d'eau additionnée d'une pincée de thiosulfate de sodium. Après séchage sur sulfate de sodium anhydre, la solution chloroformique est concentrée sous pression réduite et conduit à un liquide mobile (400 mg; rdt. 96%), $eb_{5.10^{-3}} = 35-40^{\circ}$;

Anal. Calc. pour C_5H_9IO : C, 28,30; H, 4,24; I, 59,90.

Trouvé : C, 28,51; H, 4,34; I, 60,07.

R.M.N.: δ 3,91 ppm, multiplet (3H), protons de l'hétérocycle en α de l'oxygène; δ 3,23 ppm, doublet (2H), $CH_2-(I)$; δ 1,91 ppm, multiplet (4H), protons de l'hétérocycle en β de l'oxygène.

Action de l'iodométhylène-2 tétrahydrofuranne (24) sur la diéthoxy-2,4 pyrimidine (37b) dans la N,N-diméthylformamide

893 mg ($5,3.10^{-3}$ moles) de diéthoxy-2,4 pyrimidine sont dissous dans 3 ml de N,N-diméthylformamide et additionnés de 500 mg ($2,4.10^{-3}$ moles) de l'halogénure (24). Le mélange est porté à 125° pendant 24 h. Une chromatographie sur plaque de cellulose indique qu'il ne reste plus alors de diéthoxy-2,4 pyrimidine. Après élimination du solvant sous vide poussé, le résidu est repris dans 1 ml de benzène et placé sur une colonne de gel de silice. Le mélange benzène-éther 9:1 élue 415 mg de di-N-éthyl-1,3 dioxo-2,4 pyrimidine (42) sous forme d'une huile incolore; $eb_{3.10^{-1}} = 95^{\circ}$;

Anal. Calc. pour $C_8H_{12}N_2O_2$: C, 57,13; H, 7,19; N, 16,66.

Trouvé : C, 57,25; H, 7,21; N, 16,47.

R.M.N.: δ 7,15 ppm, doublet (H-6), $J_{6,5} = 8$ Hz; δ 5,70 ppm, doublet (H-5), $J_{5,6} = 8$ Hz; δ 3,88 ppm deux quadruplet presque superposés (4H), CH_2 -(éthyle); δ 1,25 ppm, deux triplets presque superposés (6H), CH_3 -(éthyle). Comparativement, la diéthoxy-2,4 pyrimidine donne le spectre suivant: δ 8,18 ppm, doublet (H-6), $J_{6,5} = 6$ Hz; δ 6,33 ppm, doublet (H-5), $J_{5,6} = 6$ Hz; δ 4,43 ppm, quadruplet (4H), CH_2 -(éthyle); δ 1,40 ppm, deux triplets presque superposés (6H), CH_3 (éthyle).

Le mélange chloroforme-méthanol 9:1 élue 367 mg de N-éthyl-1 uracile (40); $F = 148^\circ$; (lit. $147,5^\circ$).

Anal. Calc. pour $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$: C, 51,42; H, 5,75; N, 19,99.

Trouvé : C, 51,23; H, 5,93; N, 19,70.

R.M.N.: δ 7,23 ppm, doublet (H-6), $J_{6,5} = 8$ Hz; δ 5,71 ppm, doublet (H-5), $J_{5,6} = 8$ Hz; δ 3,81 ppm, quadruplet (2H), CH_2 (éthyle); $\delta = 1,31$ ppm, triplet (3H), CH_3 (éthyle).

Di-O-acétyl-3,4 anhydro-2,5 diisobutyl-dithioacétal D-xylose (26)

8 g d'anhydro-2,5 diisobutyl-dithioacétal D-xylose (8) sont mis à acétyler avec 50 ml d'anhydre acétique en solution dans 50 ml de pyridine, pendant une nuit à température ordinaire. Le mélange réactionnel est additionné d'eau glacée et extrait par le chloroforme a plusieurs reprises. Les extraits chloroformiques réunis, sont lavés successivement par une solution aqueuse de sulfate acide de potassium à 5%, par une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, puis par l'eau.

L'extrait chloroformique, séché sur sulfate de sodium, est concentré sous pression réduite et conduit à un liquide, homogène par chromatographie sur plaque de gel de silice (solvant benzène/méthanol 95/5).

Il se décompose à 130° sous 0,05 mm Hg

$$[\alpha]_D^{26} = -10^\circ \text{ (C = 0,9; méthanol)}$$

Anal. Calc. pour $C_{17}H_{30}O_5S_2$: C, 44,97; H, 7,94.

Trouvé : C, 45,06; H, 7,70.

Di-O-acétyl-3,4 anhydro-2,5 diméthylacétal D-xylose (27)

24 g du diacétate (26) sont dissous dans 200 ml de méthanol absolu on ajoute 24 g de carbonate de cadmium et une solution de 65 g de chlorure mercurique dans 160 ml de méthanol absolu. On laisse le mélange réactionnel à reflux pendant une nuit. Après extraction et neutralisation on obtient en bon rendement un produit liquide.

$$eb_{0,15} = 110^\circ$$

$$[\alpha]_D^{22} = -16^\circ \text{ (CHCl}_3\text{; C = 1,5)}$$

$$n_D^{22} = 1,4420$$

Anal. Calc. pour $C_{11}H_{18}O_7$: C, 48,62; H, 7,11.

Trouvé : C, 48,70; H, 7,02.

Anhydro-2,5 di-O-benzyl-3,4 diméthyl-acétal D-xylose (29)

Nous avons utilisé la méthode de Fletcher⁶¹. 4,8 g du produit (28) sont mis en solution dans la N,N-diméthylformamide, on y ajoute 37,4 ml de chlorure de benzyle et 48 g de potasse. On chauffe pendant 4 h à 125°. On disperse le mélange réactionnel dans un peu d'eau de manière que la solution reste toujours basique. On extrait au chloroforme, on lave à l'eau jusqu'à neutralité, on sèche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant. On chromatographie sur gel de silice. Le mélange benzène-éther 9:1 élue 3,2 g d'une huile jaune.

$$eb_{0,1} = 170^{\circ}$$

$$[\alpha]_D^{26} = +16^{\circ} \quad (C = 1,15; CHCl_3)$$

$$n_D^{26} = 1,5323$$

Anal. Calc. pour $C_{21}H_{26}O_5$: C, 70,39; H, 7,26.

 Trouvé : C, 70,45; H, 7,32

Anhydro-2,5 désoxy-1 iodo-1 O-isopropylidène-3,4 D-ribitol (33)

328 mg (0,001 mole) de produit (32) sont mis en solution dans 10 ml de N,N-diméthylformamide, on ajoute 300 mg d'iodure de sodium (0,002 mole). On chauffe à reflux pendant une heure et on vérifie par chromatographie sur couche mince que la réaction est terminée. On extrait avec le chloroforme, on lave trois fois à l'eau et on évapore finalement le reliquat de N,N-diméthylformamide au vide poussé. L'huile jaune obtenue est distillée; on obtient ainsi 227 mg du produit (33) (0,0008 mole), 80% de rendement.

Nous avons également employé la méthode de Tipson⁵². On dissout 2,787 g (0,009 mole) du produit (32) dans 20 ml d'acétone puis on ajoute 2,7 g (0,018 mole) d'iodure de sodium, on place le tout sous tube scellé et on chauffe pendant 36 h à 110°C. On filtre, on évapore le solvant et on distille l'huile ainsi obtenue. On obtient 2,173 g du produit (33), rendement 85%.

$$[\alpha]_D^{24} = -23,07^{\circ} \quad (C = 4,16; CHCl_3)$$

$$n_D^{23} = 1,5172$$

$$eb_{0,03} = 65^{\circ}$$

Anal. Calc. pour $C_8H_{13}O_3I$: C, 33,80; H, 4,17.

Trouvé : C, 34,22; H, 4,58.

Spectre de masse: M^+ 283; m/e 268 ($M^+ - 15$)

(Tétrahydrofurfuryl)-1 uracile (45)

3,69 g d'iodométhylène-2 tétrahydrofuranne (24) ($1,74 \cdot 10^{-2}$ moles) sont dissous dans 50 ml de diméthylsulfoxyde sec et additionnés de 2,925 g d'uracile ($2,6 \cdot 10^{-2}$ moles), 3,59 g de carbonate de potassium anhydre ($2,6 \cdot 10^{-2}$ moles) et de 2,61 g d'iodure de sodium sec.

Le mélange est porté à 90° avec agitation magnétique pendant 24 h; une chromatographie sur plaque de gel de silice indique qu'il ne reste plus de l'halogénure de départ. Après refroidissement, la solution est additionnée de 40 ml d'eau, amenée à pH 6 par addition d'acide chlorhydrique dilué et extraite 5 fois par 100 ml de chloroforme. Les solutions chloroformiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le diméthylsulfoxyde résiduel est éliminé sous vide poussé. L'huile obtenue (2,583 g; rdt. brut 76%) est homogène par chromatographie sur plaque de cellulose. Par addition d'éthanol, on obtient des cristaux, $F = 149-150^\circ$.

Anal. Calc. pour $C_9H_{12}N_2O_3$: C, 55,09; H, 6,17; N, 14,28.

Trouvé : C, 55,31; H, 6,27; N, 14,26.

R.M.N.: δ 7,38 ppm, doublet (H-6), $J_{6,5} = 8$ Hz; δ 5,66 ppm, doublet (H-5), $J_{5,6} = 8$ Hz; δ 3,86 ppm, massif de multiplets (5H), $CH_2-(N=)$ et protons en α de l'oxygène hétérocyclique; δ 1,86 ppm, massif de multiplets (4H), protons en β de l'oxygène hétérocyclique.

Spectre ultra-violet: (éthanol, $C = 6 \cdot 10^{-3}$ g/l); λ max. 209 nm, $\epsilon = 18000$; λ max. 268 nm, $\epsilon = 20900$. Pas de déplacement bathochrome en milieu basique.

Spectre de masse: M^+ 196 (2%); m/e 126 (18%); m/e 113 (4%), et 112 (2%); m/e 71 (100%).

(Tétrahydrofurfuryl)-1 thymine (49)

2,12 g ($1 \cdot 10^{-2}$ moles) d'iodométhylène-2 tétrahydrofuranne (24) sont dissous dans 40 ml de diméthylsulfoxyde et additionnés de 3,8 g ($3 \cdot 10^{-2}$ moles) de thymine, 4,1 g ($3 \cdot 10^{-2}$ moles) de carbonate de potassium anhydre et 1,5 g d'iodure de sodium. Le mélange est porté à 90° pendant 24 h avec agitation magnétique, puis additionné après refroidissement de 30 ml d'eau et amené à pH 6 par de l'acide chlorhydrique dilué. La solution est alors extraite par le chloroforme comme précédemment et les solutions chloroformiques réunies sont séchées et concentrées sous pression réduite. Après élimination du diméthylsulfoxyde résiduel, l'huile obtenue est recristallisée dans l'éthanol anhydre et conduit à 821 mg (rdt. 39%) de cristaux, $F = 171-172^\circ$.

Anal. Calc. pour $C_{10}H_{14}N_2O_3$: C, 57,13; H, 6,71; N, 13,33.

Trouvé : C, 57,25; H, 6,84; N, 13,14.

R.M.N.: δ 7,16 ppm, multiplet de faible amplitude (H-6); δ 3,78 ppm, multiplet (5H) H-1', 2' et 5'; δ 1,88 ppm, doublet de faible couplage attribuable au méthyle en 5; δ 1,8 ppm, multiplet (H-3' et H-4').

Spectre ultra-violet: (éthanol, $C = 5 \cdot 10^{-3}$ g/l); λ max. 214 nm, $\epsilon = 18480$; λ max. 273 nm, $\epsilon = 22680$. Pas de déplacement bathochrome en milieu basique.

Spectre de masse: M^+ 210 (6%); m/e 140 (16%); m/e 126 (4%), et 127 (4%); m/e 71 (100%).

N-acétyl (tétrahydrofurfuryl)-1 cytosine (52)

1,9 g ($9 \cdot 10^{-3}$ moles) d'iodométhylène-2 tétrahydrofuranne (24) sont dissous dans 30 ml de diméthylsulfoxyde et additionnés de 3,37 g ($2,2 \cdot 10^{-2}$ moles) de N-acétyl cytosine, 3,5 g ($2,5 \cdot 10^{-2}$ moles) de carbonate de potassium anhydre et de 1,4 g d'iode de sodium.

Le mélange est porté avec agitation magnétique, à 90° pendant 24 h. Après refroidissement, on ajoute 20 ml d'eau et on amène la solution à pH 6 avec de l'acide chlorhydrique dilué. L'extraction est ensuite réalisée comme précédemment et conduit à 1,676 g d'une huile brune qui, après recristallisation dans l'éthanol, donne 925 mg de cristaux (rdt. 44%), $F = 166-167^\circ$.

Anal. Calc. pour $C_{11}H_{15}N_3O_3$: C, 55,68; H, 6,37; N, 17,71.

Trouvé : C, 55,64; H, 6,48; N, 17,64.

R.M.N.: δ 7,71 ppm, doublet (H-6), $J_{6,5} = 7$ Hz; δ 7,33 ppm, doublet (H-5), $J_{5,6} = 7$ Hz; δ 4 ppm, multiplet (5H), H-1', H-2' et H-5'; δ 2,28 ppm, singulet CH_3 -(acétate); δ 1,8 ppm, multiplet (4H), H-3' et H-4'.

Spectre ultra-violet: (eau; $C = 7 \cdot 10^{-3}$ g/l); λ max. 217 nm, $\epsilon = 19970$; λ max. 249 nm, $\epsilon = 17100$; λ max. 300 nm, $\epsilon = 9650$.

Pas de déplacement bathochrome en milieu basique.

Spectre de masse: M^+ 237 (4%); m/e 167 (54%); m/e 154 (60%); m/e 71 (90%); m/e 84 (100%).

(Tétrahydrofurfuryl)-1 cytosine (53)

322 mg du dérivé acétamide précédent (52) sont dissous dans 11 ml de méthanol anhydre saturé d'ammoniac à 0° et placés en tube scellé à 100° pendant 15 h. Par refroidissement de la solution méthanolique, on recueille des cristaux $F = 246-248^{\circ}$. (285 mg.)

Anal. Calc. pour $C_9H_{13}N_3O_2$: C, 55,37; H, 6,71; N, 21,53.

Trouvé : C, 55,42; H, 6,72; N, 21,41.

Spectre ultra-violet: (éthanol; $C = 5,7 \cdot 10^{-3}$ g/l); λ max. 217 nm, $\epsilon = 14540$; λ max. 278 nm, $\epsilon = 10430$.

(Anhydro-2',5' désoxy-1' O-isopropylidène-3',4' D-ribityl)-1 uracile (46)

2,205 g ($0,78 \cdot 10^{-2}$ mole) d'anhydro-2,5 désoxy-1 iodo-1 O-isopropylidène-3,4 D-ribitol (33) sont dissous dans 24 ml de diméthylsulfoxyde sec et additionnés de 1,304 g ($1,17 \cdot 10^{-2}$ moles) d'uracile, 1,63 g de carbonate de potassium anhydre ($1,34 \cdot 10^{-2}$ moles) et de 1,16 g d'iodure de sodium sec.

Le mélange est porté à 90° pendant 24 h avec agitation magnétique, puis additionné après refroidissement de 30 ml d'eau et amené à pH 6 par de l'acide chlorhydrique dilué. La solution est alors extraite comme précédemment et conduit à 1,157 g d'une huile brune qui après recristallisation dans l'éthanol donne 970 mg (rdt. 34%) de cristaux, $F = 179,5-180^{\circ}$

$[\alpha]_D^{26} = -78^{\circ}$

Anal. Calc. pour $C_{12}H_{16}N_2O_5$: C, 53,72; H, 6,01; N, 10,44.

Trouvé : C, 53,73; H, 6,08; N, 10,24.

(Anhydro-2',5' désoxy-1' D-ribityl)-1-uracile (47)

110 mg du dérivé isopropylidène précédent (46) sont dissous dans l'acide acétique à 75% et chauffé pendant deux heures à 90°.

$$F = 198-199^{\circ}\text{C}$$

$$[\alpha]_D^{25} = -69,6^\circ$$

Anal. Calc. pour $C_9H_{12}N_2O$: C, 47,37; H, 5,30; N, 12,10.

Trouvé : C, 47,59; H, 5,43; N, 12,21.

R E F E R E N C E S

1. S.S. Cohen, Perspectives Biol. Med., 6, 215, (1963)
2. W.E. Cohn et E. Volkin, Nature, 167, 483, (1951)
3. G. Mathé, La Chimiothérapie des Cancers, Expansion, 2e Ed., Paris (1966)
4. K.A. Stacey, M. Cobb, S.F. Cousens et P. Alexander, Ann. N.Y. Acad. Sci., 68, 682, (1958)
5. K.S. Cunningham, S.A. Hutchison, W. Manson et F.S. Spring, J. Chem. Soc., 2299, (1951)
H.R. Bentley, K.G. Cunningham et F.S. Spring, J. Chem. Soc. 2301, (1951)
6. L. Ehrenberg, H. Hedstrom, N. Löfgren et B. Takman, Svensk Kem. Tids Kr., 58, 269 (1946)
N. Löfgren et B. Luning, Acta Chem. Scand., 7, 225, (1953)
N. Löfgren, B. Luning et H. Hedstrom, Acta Chem. Scand., 8, 670, (1954)
7. C. DeBoer, E.L. Caron et J.W. Hinman, J. Am. Chem. Soc., 75, 499, (1953)
J.W. Hinman, E.L. Caron et C. DeBoer, J. Am. Chem. Soc., 75, 5964, (1953)
M.H. McCormick et M.M. Hoehn, Antibiotics and Chemotherapy, 3, 718, (1953)
8. C.W. Waller, P.W. Fryth, B.L. Hutchings et J.H. Williams, J. Am. Chem. Soc., 75, 2025 (1953)
9. B.C. Bera, A.B. Foster et M. Stacey, J. Chem. Soc., 4531, (1956)
10. H. Zinner, H. Brandhoff, H. Schmandke, H. Kristen et R. Haun, Chem. Ber., 92, 3151, (1959)
11. J. Defaye, Bull. Soc. Chim. Fr., 2686 (1964)

12. G. Ledderhose, Z. Phys. Chem. Hoppe-Seylers, 4, 139, (1880)
13. F. Tiemann, Chem. Ber., 27, 118, (1894)
14. E. Fischer et E. Andreae, Chem. Ber., 36, 2587, (1903)
15. P.A. Levene et R. Ulpts, J. Biol. Chem., 64, 475, (1925)
16. P.A. Levene et F.B. La Forge, J. Biol. Chem., 21, 351, (1915)
17. P.A. Levene, J. Biol. Chem., 36, 89, (1918)
18. F. Shafizadeh, Advan. Carbohydrate Chem., 13, 9, (1958)
19. J. Defaye, Advan. Carbohydrate Chem., 25, (1970), sous presse
20. R.U. Lemieux et B. Fraser-Reid, Can. J. Chem., 42, 547, (1964)
21. P.W. Kent, J.E.G. Barnett et K.R. Wood, Tetrahedron Lett., 1345, (1963)
22. P.W. Kent et J.E.G. Barnett, Tetrahedron Suppl., 7, 69, (1966)
23. G. Arped, Magy. Kem. Foly, 68, 211, (1962)
24. J. Defaye et J. Hildesheim, Tetrahedron Lett., 313, (1968)
25. C.F. Huebner et K.P. Link, J. Biol. Chem., 186, 387, (1950)
26. M. Bobek et J. Farkas, Collect. Czech. Chem. Comm., 34, 1684, (1969)
27. E. Fischer et B. Helferich, Chem. Ber., 47, 210, (1914)
28. G.E. Hilbert et T.B. Johnson, J. Am. Chem. Soc., 52, 4489, (1930)
29. E. Fischer, Chem. Ber., 47, 1377, (1914)
30. P.A. Levene et H. Sobotka, J. Biol. Chem., 65, 469, (1925)
31. T.L.V. Ulbricht, J. Chem. Soc., 3345, (1961)
32. G.E. Hilbert, J. Am. Chem. Soc., 56, 190, (1934)
33. T. Ueda et H. Nishino, J. Am. Chem. Soc., 90, 1678, (1958)
34. G.E. Hilbert et E.F. Jansen, J. Am. Chem. Soc., 58, 60, (1936)
35. B.R. Baker, in Ciba Foundation Symposium, Chem. and Biol. of Purines, 120, (1957)
36. J. Davoll et B.A. Lowy, J. Am. Chem. Soc., 73, 1650, (1951)

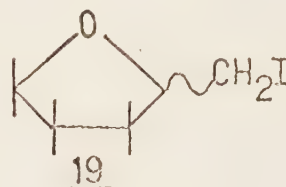
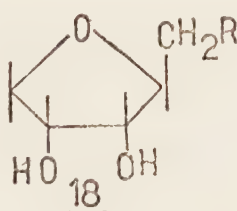
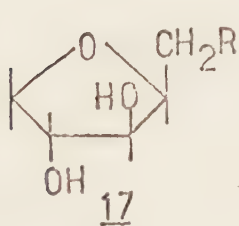
37. J.J. Fox, N. Yung, J. Davoll et G.B. Brown, J. Am. Chem. Soc., 78, 2117, (1956)
38. J.J. Fox, N. Yung, I. Wempen et I.L. Doerr, J. Am. Chem. Soc., 79, 5060, (1957)
39. J.J. Fox et I. Wempen, Adv.Carbohydrate Chem., 14, 183, (1959)
40. B.R. Baker, J.P. Joseph, R.E. Schaub et J.H. Williams, J. Org. Chem., 19, 1786, (1954)
41. N.W. Bristow et B; Lythgoe, J. Chem. Soc., 2306, (1949)
42. G. Shaw, J. Chem. Soc., 1834, (1955)
43. R.K. Ralph et G. Shaw, J. Chem. Soc., 1877, (1956)
44. G. Shaw, R.N. Warrenner, M.H. Maguire et R.K. Ralph, J. Chem. Soc., 2294, (1958)
45. J. Defaye, M. Naumberg et T. Reyners, J. Heterocyclic Chem., 6, 229, (1969)
46. J.S. Brimacombe, B.D. Jones, M. Stacey et J.J. Willard, Carbohydrate Research, 168, (June 1966)
47. S.W. Lee et G. Dougherty, J. Org. Chem., 5, 81, (1940)
48. M.L. Wolfrom et A. Thompson, Methods in Carbohydrate Chem. II, 429, (1963)
49. G. Zemplen, Ber., 59, 1254, (1926)
50. A. Thompson, M.L. Wolfrom et E. Pacsu, Methods in Carbohydrate Chem. II, 15, (1963)
51. J. Defaye et T. Reyners, Bull. Soc. Chim. Fr., 50, 1625, (1968)
52. R.S. Tipson, Adv. Carbohydrate Chem., 8, 107, (1953)
53. L. Knorr et E. Fertig, Chem. Ber., 30, 937, (1897)
54. G.E. Hilbert et T.B. Johnson, J. Am. Chem. Soc., 52, 2001, (1930)

55. M. Prystáš et F. Šorm, Collect. Czech. Chem. Comm., 31, 1035, (1966)
56. J. Bourdais, Bull. Soc. Chim. Fr., 3246, (1968)
57. J. Seyden-Penne et B. Danree, Bull. Soc. Chim. Fr., 3086, (1966)
58. F. Madaule-Aubry, Bull. Soc. Chim. Fr., 1456, (1966)
59. B.R. Baker et G.B. Cheda, J. Pharm. Sci., 54, 25, (1965)
- B.R. Baker et G.D.F. Jackson, J. Pharm. Sci., 54, 1758, (1965)
- B.R. Baker et T.J. Schwan, J. Med. Chem., 9, 73, (1966)
60. J. Evans et T.B. Johnson, J. Am. Chem. Soc., 52, 4493, (1930)
61. H.G. Fletcher Jr., Methods in Carbohydrate Chem. II, 166, (1963)
62. M. Kawazu, T. Kanno, N. Takamura, T. Mizoguchi, S. Saito et
K. Okumura, Chem. Comm., 17, 1097, (1970)

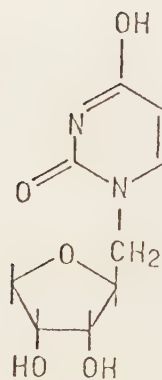
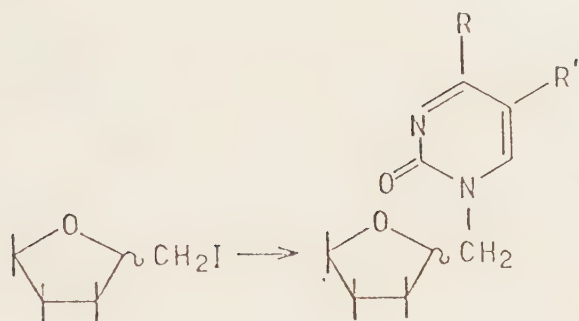
R E S U M E

Synthèse d'analogues de nucléosides

Afin de préparer des analogues de nucléosides pouvant avoir une activité cytostatique, nous avons tout d'abord synthétisé les composés (17) et (18) dérivés des anhydro-2,5 D-xylose et D-ribose ainsi que l'iodométhyl-2 tétrahydrofuranne (19) en vue de leur couplage avec une base pyrimidique comme l'uracile, la thymine et la cytosine



Nous avons essayé d'appliquer les méthodes déjà connues de synthèse de nucléosides à la préparation de ces analogues. Parmi ces méthodes, la méthode de Baker, qui consiste à traiter une base pyrimidique par un halogénure d'alcoyle en présence de carbonate de potassium et d'iodure de sodium, s'est avérée être celle qui donnait les meilleurs rendements. Nous avons préparé de cette manière le (tétrahydrofurfuryl)-1 uracile (20), la (tétrahydrofurfuryl)-1 thymine (21), la (tétrahydrofurfuryl)-1 cytosine (22) ainsi que l'(anhydro-2',5' désoxy-1 D-ribityl)-1 uracile (23). Le dernier composé a montré une certaine activité biologique.



- 20 R=OH, R'=H
21 R=OH, R'=CH₃
22 R=NH₂, R'=H

23

T A B L E D E S M A T I E R E S

1^{ère} PARTIE

Etude du mécanisme de la rupture thermique de la liaison cobalt-carbone
des [aryl-1 hydroxy-2]éthylcobaloximes

INTRODUCTION p. 1

I. Réactions enzymatiques catalysées par les dérivés
de la vitamine B₁₂ p. 3

II. Substances modèles des cobalamines p. 7

III. Propriétés comparées des cobalamines et des
cobaloximes p. 7

PLAN DE TRAVAIL p. 16

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I: Mécanisme de la fragmentation thermique p. 17
de quelques [aryl-1 hydroxy-2]éthyl-
cobaloximes

I. Préparation des [aryl-1 hydroxy-2]éthylcobaloximes p. 18

II. Etude de la fragmentation thermique des [aryl-1
hydroxy-2]éthylcobaloximes p. 24

III. Etude cinétique de la fragmentation des [aryl-1
hydroxy-2]éthylcobaloximes p. 37

IV. Fragmentation des [hydroxy-2]alcoylcobaloximes p. 46
dans le spectromètre de masse

CHAPITRE II: Hydrogènyse de 1' [hydroxy-2 phényl-1]
éthyl(pyridinato)cobaloxime (33) p. 49

CHAPITRE III: Etude par R.M.N. des [hydroxy-2]alcoyl-
cobaloximes p. 52

RESUME

p. 61

PARTIE EXPERIMENTALE

p. 66

REFERENCES

p. 80

II^{ème} PARTIE

Synthèse d'analogues de nucléosides

I. INTRODUCTION

p. 85

II. PLAN DE TRAVAIL

p. 88

III. PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

A. Synthèse de 2,5-anhydrides de sucre

p. 89

B. Synthèse de nucleosides

p. 93

IV. TRAVAUX PERSONNELS

p. 98

A. Synthèse des hétérocycles oxygénés

p. 99

B. Synthèse d'analogues de nucléosides

p. 104

V. CONCLUSION

p. 112

PARTIE EXPERIMENTALE

p. 113

REFERENCES

p. 123

RESUME

p. 127

